

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Entresto[®], 26 mg/24 mg, film tablete
Entresto[®], 51 mg/49 mg, film tablete
Entresto[®], 103 mg/97 mg, film tablete

INN: valsartan, sakubitril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Entresto 26 mg/24 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 25,7 mg valsartana i 24,3 mg sakubitrila
(u obliku natrijumove soli valsartan sakubitril kompleksa).

Entresto 51 mg/49 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 51,4 mg valsartana i 48,6 mg sakubitrila
(u obliku natrijumove soli valsartan sakubitril kompleksa).

Entresto 103mg/97 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 102,8 mg valsartana i 97,2 mg sakubitrila
(u obliku natrijumove soli valsartan sakubitril kompleksa).

Za listu svih pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Entresto 26 mg/24 mg film tableta je ljubičastobela, ovalna, bikonveksna film tableta sa fasetiranim ivicama, bez podeone linije, sa utisnutom oznakom „NVR“ sa jedne strane i „LZ“ sa druge strane.

Entresto 51 mg/49 mg film tableta je bledožuta, ovalna, bikonveksna film tableta sa fasetiranim ivicama, bez podeone linije, sa utisnutom oznakom „NVR“ sa jedne strane i „L1“ sa druge strane.

Entresto 103 mg/97 mg film tableta je svetloružičasta, ovalna, bikonveksna film tableta sa fasetiranim ivicama, bez podeone linije, sa utisnutom oznakom „NVR“ sa jedne strane i „L11“ sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Entresto je indikovano za terapiju simptomatske hronične insuficijencije srca sa smanjenom ejakcionom frakcijom kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1).

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena početna doza leka Entresto je jedna tableta od 51 mg/49 mg dvaput na dan, osim u dole opisanim slučajevima. Dozu treba udvostručiti u 2-4. nedelji do ciljne doze od jedne tablete od 103 mg/97 mg dvaput na dan, u zavisnosti od toga kako je pacijent podnosi (videti odeljak 5.1).

Ako pacijenti imaju probleme sa podnošenjem (sistolni krvni pritisak ≤ 95 mmHg, simptomatsku hipotenziju, hiperkalijemiju, disfunkciju bubrega) preporučuje se prilagođavanje lekova koji se istovremeno uzimaju, privremeno, postepeno smanjenje doze ili prekid primene leka Entresto (videti odeljak 4.4).

U PARADIGM-HF ispitivanju, lek Entresto je primenjen zajedno sa drugim terapijama za lečenje insuficijencije srca, umesto ACE inhibitora ili drugog blokatora receptora angiotenzina II (ARB) (videti odeljak 5.1). Postoji ograničeno iskustvo kod pacijenata koji trenutno ne uzimaju ACE inhibitor ili ARB ili koji uzimaju male doze tih lekova, pa se preporučuje početna doza od 26 mg/24 mg dvaput na dan i postepena titracija doze (udvostručavanje svake 3-4 nedelje) kod tih pacijenata (videti „Titration“ u odeljku 5.1).

Lečenje ne sme da se započne kod pacijenata sa koncentracijom kalijuma u serumu $>5,4$ mmol/L ili sa sistolnim krvnim pritiskom < 100 mmHg (videti odeljak 4.4). Početna doza od 26 mg/24 mg dvaput na dan treba da se razmotri kod pacijenata sa sistolnim krvnim pritiskom ≥ 100 do 110 mmHg.

Lek Entresto ne sme se uzimati istovremeno sa ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB). Zbog potencijalnog rizika od pojave angioedema kada se primenjuje istovremeno sa ACE inhibitorom, terapija ovim lekom ne sme da se započne najmanje 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5).

Valsartan sadržan u leku Entresto više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu (videti odeljak 5.2).

Ako pacijent propusti dozu leka Entresto, sledeću dozu treba da uzme prema utvrđenom rasporedu doziranja. Ne preporučuje se lomljenje ili drobljenje tableta.

Posebne populacije

Starija populacija

Doza treba da bude u skladu sa funkcijom bubrega starijeg pacijenta.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenta sa blagim (procenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Estimated Glomerular Filtration Rate* [eGFR] 60-90 mL/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega. Početnu dozu od 26 mg/24 mg dvaput na dan treba razmotriti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30-60 mL/min/1,73 m²). Budući da postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa teškom oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) (videti odeljak 5.1) lek Entresto treba primenjivati oprezno i preporučuje se početna doza od 26 mg/24 mg dvaput na dan. Ne postoji iskustvo kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega, i kod takvih pacijenata ne preporučuje se primena leka Entresto.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lek Entresto primenjuje kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (stepen A prema *Child-Pugh* klasifikaciji). Postoji ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stepen B) ili sa AST/ALT vrednostima većim od dvostruke vrednosti gornje granice normalnog raspona. Lek Entresto treba oprezno primenjivati kod tih pacijenata i preporučuje se početna doza od 26 mg/24 mg dvaput na dan (videti odeljke 4.4 i 5.2). Lek Entresto je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (*Child-Pugh* stepen C) (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Entresto kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina nisu utvrđene. Nema podataka o primeni kod dece.

Način primene

Oralna upotreba.

Lek Entresto se može primenjivati uz obrok ili bez njega (videti odeljak 5.2). Tablete se moraju progutati uz čašu vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Istovremena primena sa ACE inhibitorima (videti odeljke 4.4 i 4.5). Lek Entresto se ne sme primenjivati do 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom.
- Angioedem u anamnestičkim podacima povezan sa prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB-om) (videti odeljak 4.4).
- Nasledni ili idiopatski angioedem (videti odeljak 4.4).
- Istovremena primena sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i holestaza (videti odeljak 4.2).
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

- Kombinacija valsartan/sakubitril sa ACE inhibitorom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od pojave angioedema (videti odeljak 4.3). Terapija kombinacijom aktivnih supstanci valsartan/sakubitril ne sme da se započne do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Ako se prekine lečenje kombinacijom aktivnih supstanci valsartan/sakubitril, terapija ACE inhibitorom ne sme da se započne do 36 sati nakon uzimanja poslednje doze kombinacije valsartan/sakubitril (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5).
- Kombinacija valsartan/sakubitril sa direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren se ne preporučuje (videti odeljak 4.5). Kombinacija aktivnih supstanci valsartan/sakubitril sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.3 i 4.5).
- Lek Entresto sadrži valsartan i zato ne sme da se uzima u kombinaciji sa drugim lekom koji sadrži blokatore receptora angiotenzina II ARB (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Hipotenzija

Lečenje ne sme da se započne dok sistolni krvni pritisak nije ≥ 100 mmHg. Pacijenti sa sistolnim krvnim pritiskom <100 mmHg nisu bili ispitivani (videti odeljak 5.1). Slučajevi simptomatske hipotenzije zabeleženi su kod pacijenata na terapiji kombinacijom aktivnih supstanci valsartan/sakubitril tokom kliničkih ispitivanja (videti odeljak 4.8), posebno kod pacijenata starosti ≥ 65 godina, pacijenata sa oboljenjem bubrega i pacijentima sa niskim sistolnim krvnim pritiskom (<112 mmHg). Kada se započinje terapija ili tokom titracije doze valsartan/sakubitril, potrebno je rutinski pratiti krvni pritisak. Ako dođe do hipotenzije, preporučuje se privremeno postepeno smanjenje doze ili prekid primene valsartan/sakubitrila (videti odeljak 4.2). Trebalo bi razmotriti prilagođavanje doze diuretika, istovremeno primenjenih antihipertenziva i lečenje drugih uzroka hipotenzije (npr. hipovolemije). Veća je verovatnoća da će se simptomatska hipotenzija pojaviti kod pacijenata sa smanjenim ukupnim volumenom, npr. zbog lečenja diureticima, ograničenog unosa soli, dijareje ili povraćanja. Potrebno je korigovati unos natrijuma i/ili smanjenje ukupnog

volumena pre započinjanja lečenja valsartan/sakubitriplom, međutim, korektivne mere moraju se pažljivo proceniti u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom.

Oštećenje funkcije bubrega

U procenu pacijenata sa insuficijencijom srca uvek treba uključiti procenu bubrežne funkcije. Pacijenti sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega izloženi su većem riziku od razvoja hipotenzije (videti odeljak 4.2). Postoji veoma ograničeno iskustvo kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (procenjeni GFR <30 mL/min/1,73m²) i ti pacijenti mogu da budu izloženi najvećem riziku od hipotenzije (videti odeljak 4.2). Ne postoji iskustvo kod pacijenata koji imaju poslednji stadijum bolesti bubrega, i kod njih se ne preporučuje primena valsartan/sakubitripla.

Pogoršanje bubrežne funkcije

Primena valsartan/sakubitripla može biti povezana sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ovaj se rizik može dodatno povećati zbog dehidracije ili istovremene primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) (videti odeljak 4.5). Postepeno smanjenje doze treba razmotriti kod pacijenata kod kojih se razvije klinički značajno smanjenje funkcije bubrega.

Hiperkalemija

Lečenje ne treba započeti kod pacijenata sa koncentracijom kalijuma u serumu >5,4 mmol/L. Primena kombinacije valsartan/sakubitril može biti povezana sa povećanim rizikom od hiperkalemije, iako može doći i do hipokalemije (videti odeljak 4.8). Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata koji imaju faktore rizika kao što su oštećenje funkcije bubrega, *diabetes mellitus* ili hipoaldosteronizam ili onih koji su na dijeti sa velikim sadržajem kalijuma ili koji uzimaju antagoniste mineralokortikoida (videti odeljak 4.2). Ako se kod pacijenata javi klinički značajna hiperkalemija, preporučuje se prilagođavanje lekova koji se istovremeno primenjuju, ili privremeno postepeno smanjenje doze ili trajni prekid primene terapije. Ako je koncentracija kalijuma u serumu >5,4 mmol/L, potrebno je razmotriti prekid primene terapije lekom Entresto.

Angioedem

Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitril. Ako se pojavi angioedem, primenu kombinacije valsartan/sakubitril treba odmah prekinuti i obezbediti odgovarajuću terapiju i praćenje dok se znaci i simptomi u potpunosti i trajno ne povuku. Lek se ne sme ponovno primeniti. U slučajevima potvrđenog angioedema kada je pojava otoka ograničena na lice i usne, simptomi angioedema se uglavnom povlače bez terapije, iako su antihistaminici korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti sa smrtnim ishodom. Ako su uključeni jezik, glotis ili larinks, može doći do opstrukcije disajnih puteva, potrebno je odmah primeniti odgovarajuću terapiju, npr. rastvor adrenalina 1 mg/1 mL (0,3-0,5 mL) i/ili mere neophodne da bi se oslobodio disajni put.

Pacijenti sa anamnestičkim podacima o angioedemu nisu bili ispitivani. S obzirom na to da su oni pod većim rizikom od pojave angioedema, preporučuje se oprezna primena kombinacije valsartan/sakubitril kod tih pacijenata. Primena kombinacije valsartan/sakubitril je kontraindikovana kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o angioedemu povezanim sa prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili blokatorima receptora angiotenzina II ARB-om ili s naslednim ili idiopatskim angioedemom (videti odeljak 4.3).

Pacijenti pripadnici crne populacije imaju veću osetljivost za razvoj angioedema (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa stenozom bubrežne arterije

Primena kombinacije valsartan/sakubitril može da poveća koncentraciju uree i kreatinina u serumu kod pacijenata sa obostranom ili jednostranom stenozom bubrežne arterije. Potreban je oprez kod pacijenata sa stenozom bubrežne arterije i preporučuje se praćenje funkcije bubrega.

Pacijenti sa NYHA funkcionalnom klasifikacijom IV stepena

Potreban je oprez kada se započinje terapija kombinacijom valsartan/sakubitritil kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom klasifikacijom stepena IV zbog ograničenog kliničkog iskustva u toj populaciji.

Natriuretski peptid tipa B (BNP)

Natriuretski peptid tipa B (BNP) nije odgovarajući biomarker insuficijencije srca kod pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitritil zato što je supstrat neprilizina (videti odeljak 5.1).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Postoji ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stepen B) ili sa AST/ALT vrednostima većim od dvostruke vrednosti gornje granice normalnog raspona. Kod tih pacijenata, izloženost može da se poveća i bezbednost nije potvrđena. Zbog toga se savetuje oprez prilikom njegove primene kod tih pacijenata (videti odeljke 4.2 i 5.2). Primena kombinacije valsartan/sakubitritil je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (*Child-Pugh* stepen C) (videti odeljak 4.3).

Psihijatrijski poremećaji

Psihijatrijski događaji kao što su halucinacije, paranoja i poremećaji spavanja, u kontekstu psihotičnih događaja, bili su povezani s primenom kombinacije valsartan/sakubitritil. Ako pacijent primeti pojavu ovih događaja, potrebno je razmotriti prekid lečenja kombinacijom valsartan/sakubitritil.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije koje dovode do kontraindikacije

ACE inhibitori

Istovremena primena kombinacije valsartan/sakubitritil sa ACE inhibitorima je kontraindikovana, jer istovremena inhibicija neprilizina (NEP) i ACE inhibitora može da poveća rizik od pojave angioedema. Primena kombinacije valsartan/sakubitritil ne sme da se započne do 36 sati nakon uzimanja poslednje doze terapije ACE inhibitorom. Terapija ACE inhibitorom ne sme da se započne do 36 sati nakon poslednje doze kombinacije valsartan/sakubitritil (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Aliskiren

Istovremena primena kombinacije valsartan/sakubitritil i lekova koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljak 4.3). Kombinacija valsartan/sakubitritil sa direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Kombinacija valsartan/sakubitritil sa aliskirenom je potencijalno povezana sa većom učestalošću neželjenih reakcija kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Interakcije koje dovode do toga da se ne preporučuje istovremena primena

Lek Entresto sadrži valsartan i zbog toga ne sme da se primenjuje zajedno sa drugim lekom koji sadrži blokatore receptora angiotenzin II (ARB) (videti odeljak 4.4).

Interakcije koje zahtevaju mere opreza

Supstrati OATP1B1 i OATP1B3, npr. statini

In vitro podaci ukazuju na to da sakubitritil inhibira OATP1B1 i OATP1B3 transportere. Lek Entresto može zbog toga da poveća sistemsku izloženost supstratima OATP1B1 i OATP1B3 kao što su statini. Istovremena primena valsartan/sakubitritila je povećala C_{max} atorvastatina i njegovih metabolita za do 2 puta i PIK za do

1,3 puta. Zbog toga je potreban oprez kada se kombinacija valsartan/sakubitril primenjuje istovremeno sa statinima. Nije primećena klinički značajna interakcija prilikom istovremene primene simvastatina i leka Entresto.

PDE5 inhibitori uključujući sildenafil

Dodavanje jednokratne doze sildenafila kombinaciji valsartan/sakubitril u ravnotežnom stanju kod pacijenata sa hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog pritiska u poređenju sa primenom samo kombinacije valsartan/sakubitril. Zbog toga je potreban oprez kada se započinje lečenje sildenafilom ili drugim PDE5 inhibitorom kod pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitril.

Kalijum

Istovremena primena diuretika koji štede kalijum (triamteren, amilorid), mineralokortikoidnih antagonista (npr. spironolakton, eplerenon), suplemenata kalijuma, zamena za so koje sadrže kalijum ili druge lekove (kao što je heparin) mogu da dovedu do povećanja koncentracije kalijuma i kreatinina u serumu. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu ako se istovremeno primenjuje kombinacija valsartan/sakubitril sa tim lekovima (videti odeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Kod starijih pacijenata, pacijenata sa smanjenim celokupnim volumenom (uključujući one na terapiji diureticima), ili pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, istovremena primena kombinacije valsartan/sakubitril i NSAIL-a može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega. Zbog toga se preporučuje praćenje funkcije bubrega kada se započinje ili modifikuje terapija kod pacijenata koji su na terapiji lekom Entresto i koji istovremeno uzimaju NSAIL-e (videti odeljak 4.4).

Litijum

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litijuma u serumu i toksičnost tokom istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući i kombinaciju valsartan/sakubitril. Zbog toga se ova kombinacija ne preporučuje. Ako se dokaže da je neophodna primena kombinacije, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu. Ako se koristi i diuretik, rizik od toksičnosti litijuma može dodatno da se poveća.

Furosemid

Istovremena primena kombinacije valsartan/sakubitril i furosemida nije imala efekta na farmakokinetiku primene kombinacije valsartan/sakubitril, ali je smanjila C_{max} furosemida za 50% i PIK za 28%. Iako nije bilo značajne promene u volumenu urina, izlučivanje natrijuma putem urina se smanjilo u toku 4 sata i 24 sata nakon istovremene primene. Prosečna dnevna doza furosemida bila je nepromenjena u odnosu na početnu dozu do kraja studije PARADIGM-HF kod pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitril.

Nitrati, npr. nitroglicerina

Nije bilo interakcije između kombinacije valsartan/sakubitril i intravenski primenjenog nitroglicerina u odnosu na smanjenje krvnog pritiska. Istovremena primena nitroglicerina i kombinacije valsartan/sakubitril bila je povezana sa terapijskom razlikom od 5 otkucaja u srčanoj frekvenci u poređenju sa primenom samo nitroglicerina. Sličan efekat na srčanu frekvencu može da se javi kada se kombinacija valsartan/sakubitril istovremeno primenjuje sa sublingvalnim, oralnim ili transdermalnim nitratima. U principu, nije potrebno prilagođavanje doze.

OATP i MRP2 transporteri

Aktivni metaboliti sakubitrila (LBQ657) i valsartana su supstrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; valsartan je takođe supstrat MRP2. Zbog toga istovremena primena kombinacije valsartan/sakubitril sa inhibitorima OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (npr. rifampicinom, ciklosporinom), OAT1 (npr. tenofovirom, cidofovirom) ili MRP2 (npr. ritonavirovom) može da poveća sistemsku izloženost LBQ657 ili valsartanu. Potrebna je opreznost kod započinjanja ili završavanja istovremene terapije sa tim lekovima.

Metformin

Istovremena primena kombinacije valsartan/sakubitril sa metforminom smanjila je i C_{max} i PIK metformina za 23%. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Zbog toga je potrebno oceniti klinički status pacijenta kada se

započinje terapija kombinacijom valsartan/sakubitril kod pacijenata koji uzimaju metformin.

Interakcije bez značaja

Nije bila uočena klinički značajna interakcija između lekova kada se kombinacija valsartan/sakubitril primenjivala istovremeno sa digoksinom, varfarinom, hidrohlorotiazidom, amlodipinom, omeprazolom, karvedilolom ili kombinacijom levonorgestrel/etinil estradiol.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena kombinacije valsartan/sakubitril se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće i kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

Valsartan

Nije potvrđen epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće; međutim, mali porast rizika ne može da se isključi. S obzirom na to da nema kontrolisanih epidemioloških podataka o riziku sa primenom blokatora receptora angiotenzin II, za ovu grupu lekova mogu da postoje slični rizici. Ukoliko nastavak terapije primenom blokatora receptora angiotenzin II nije neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na terapiju sa alternativnim antihipertenzivima koji imaju potvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, lečenje blokatorima receptora angiotenzina treba odmah da se prekine, i ako je prikladno, započeti sa alternativnom terapijom. Poznato je da izloženost terapiji blokatorima receptora angiotenzina tokom drugog i trećeg trimestra kod ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijenciju bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju).

Ako je do izloženosti blokatorima receptora angiotenzin II došlo od drugog trimestra trudnoće pa nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i okoštavanja lobanje. Novorođenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzin II treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (videti odeljak 4.3).

Sakubitril

Ne postoje podaci o primeni sakubitrila kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Valsartan/sakubitril

Ne postoje podaci o primeni kombinacije valsartan/sakubitril kod trudnica. Studije sa primenom kombinacije valsartan/sakubitril na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se kombinacija valsartan/sakubitril izlučuje u majčino mleko. Aktivne supstance leka Entresto, valsartan i sakubitril, su se izlučivali u mleko pacova u laktaciji (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena tokom dojenja zbog potencijalnog rizika od neželjenih reakcija kod dojene novorođenčadi/odojčadi. Potrebno je doneti odluku o tome da li treba odustati od dojenja ili prekinuti uzimanje kombinacije valsartan/sakubitril tokom dojenja, uzimajući u obzir važnost leka Entresto za majku.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o delovanju kombinacije valsartan/sakubitril na plodnost kod ljudi. Nije dokazan poremećaj plodnosti u studijama sa lekom na mužjacima i ženjkama pacova (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Entresto ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod upravljanja

vozilima ili rukovanja mašinama treba imati u vidu da povremeno mogu da se jave vrtoglavica ili umor.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom lečenja kombinacijom valsartan/sakubitril bile su hipotenzija (17,6%), hiperkalemija (11,6%) i oštećenje funkcije bubrega (10,1%) (videti odeljak 4.4). Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitril (0,5%) (videti opis odabranih neželjenih reakcija).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su rangirane prema klasi sistema organa i po učestalosti, prvo najčešća, prema sledećoj konvenciji: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100, < 1/10$), povremena ($\geq 1/1000, < 1/100$), retka ($\geq 1/10000, < 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj težini.

Tabela 1 Lista neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija	Često
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperkalemija*	Veoma često
	Hipokalemija	Često
	Hipoglikemija	Često
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Često
	Glavobolja	Često
	Sinkopa	Često
	Posturalna vrtoglavica	Povremeno
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo	Često
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija*	Veoma često
	Ortostatska hipotenzija	Često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Često
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Često
	Mučnina	Često
	Gastritis	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Povremeno
	Osip	Povremeno
	Angioedem*	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Oštećenje funkcije bubrega*	Veoma često
	Insuficijencija bubrega (insuficijencija bubrega, akutna insuficijencija bubrega)	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Umor	Često
	Astenija	Često
Psihijatrijski poremećaji	Halucinacije**	Retko
	Poremećaji sna	Retko
	Paranoja	Veoma retko

*Videti opis odabranih neželjenih dejstava.

**Uključujući slušne i vizuelne halucinacije.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Angioedem

Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitritil. U studiji PARADIGM-HF, angioedem je bio prijavljen kod 0,5% pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitritil, u poređenju sa 0,2% pacijenata lečenih enalaprilom. Veća incidenca angioedema bila je uočena kod pacijenata crne populacije lečenih kombinacijom valsartan/sakubitritil (2,4%) i enalaprilom (0,5%) (videti odeljak 4.4).

Hiperkalemija i koncentracija kalijum u serumu

U studiji PARADIGM-HF, hiperkalemija i koncentracije kalijuma u serumu >5,4 mmol/L bile su prijavljene kod 11,6% i 19,7% pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitritil, odnosno u 14,0% i 21,1% pacijenata lečenih enalaprilom.

Krvni pritisak

U studiji PARADIGM-HF, hipotenzija i klinički značajno nizak sistolini krvni pritisak (<90 mmHg i smanjenje od početne vrednosti za >20 mmHg) bili su prijavljeni kod 17,6% odnosno 4,76% pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitritil, u poređenju sa 11,9% odnosno 2,67% pacijenata lečenih enalaprilom.

Oštećenje funkcije bubrega

U studiji PARADIGM-HF, oštećenje funkcije bubrega je prijavljeno kod 10,1% pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitritil i kod 11,5% pacijenata lečenih enalaprilom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju kod ljudi. Jednokratna doza primene kombinacije valsartan/sakubitritil od 617 mg valsartana/583 mg sakubitritila i višestruke doze od 463 mg valsartana/437 mg sakubitritila (14 dana) bile su praćene kod zdravih ispitanika i pokazale su dobru podnošljivost.

Hipotenzija je najverovatniji simptom predoziranja zbog dejstva kombinacije valsartan/sakubitritil na sniženje krvnog pritiska. Potrebno je obezbediti simptomatsko lečenje.

Verovatnije je da se lek neće eliminisati hemodijalizom zbog velikog stepena vezivanja za proteine (videti odeljak 5.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin; antagonisti receptora angiotenzina II, druge kombinacije

ATC šifra: C09DX04

Mehanizam dejstva

Kombinacija valsartan/sakubitritil pokazuje mehanizam delovanja inhibitora angiotenzinskog receptora neprilizina tako što simultano inhibira neprilizin (neutralna endopeptidaza; NEP) putem LBQ657, aktivnog metabolita proleka sakubitritila, i blokiranjem receptora angiotenzina II tip 1 (AT1) putem valsartana. Komplementarne kardiovaskularne koristi od primene kombinacije valsartan/sakubitritil kod pacijenata sa insuficijencijom srca pripisuju se povećanju količine peptida koje neprilizin razgrađuje, kao što su natriuretski peptidi (NP), pomoću LBQ657 i simultanoj inhibiciji efekata angiotenzina II od strane valsartana. NP-i ostvaruju svoje dejstvo aktiviranjem za membranu vezanih receptora sparenih sa guanilil ciklazom, što dovodi do povećane koncentracije drugog glasnika cikličnog guanozin monofosfata (cGMP), što bi moglo da dovede do vazodilatacije, natriureze i diureze, povećanja stepena glomerularne filtracije i protoka krvi kroz bubrege, inhibicije oslobađanja renina i aldosterona, smanjenja simpatičke aktivnosti i antihipertrofičkih i antifibrotičkih efekata.

Valsartan inhibira štetne kardiovaskularne i renalne efekte angiotenzina II tako što selektivno blokira AT1 receptor i takođe inhibira oslobađanje aldosterona zavisno od angiotenzina II. Ovo sprečava održavanje aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema koji bi doveo do vazokonstrikcije, zadržavanja natrijuma i tečnosti putem bubrega, aktivacije ćelijskog rasta i proliferacije, kao i posledičnog maladaptivnog kardiovaskularnog remodelovanja.

Farmakodinamsko dejstvo

Farmakodinamsko dejstvo kombinacije valsartan/sakubitritil su procenjivani nakon primene jednokratne i višekratnih doza kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa insuficijencijom srca, i u skladu su sa simultanom inhibicijom neprilizina i blokadom RAAS-a. U 7-dnevnoj kontrolisanoj studiji sa valsartanom kod pacijenata sa smanjenom ejakcionom frakcijom (HFrEF), primena kombinacije valsartan/sakubitritil je dovela do početnog povećanja natriureze, povećanja koncentracije cGMP-a u urinu i smanjenja nivoa u plazmi srednje-regionalnog proatrijalnog natriuretskog peptida (MR-proANP) i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) u poređenju sa valsartanom. U 21-dnevnoj studiji kod pacijenta sa HFrEF-om, valsartan/sakubitritil je značajno povećao ANP i cGMP u urinu i cGMP u plazmi, a smanjio NT-proBNP, aldosteron i endotelin-1 u plazmi u poređenju sa početnim vrednostima. AT1 receptor je takođe blokiran što je dokazano povećanom aktivnošću renina u plazmi i koncentracijama renina u plazmi. U studiji PARADIGM-HF, valsartan/sakubitritil je smanjio NT-proBNP u plazmi i povećao BNP u plazmi i cGMP u urinu u poređenju sa enalaprilom. BNP nije odgovarajući biomarker insuficijencije srca kod pacijenata na terapiji valsartan/sakubitritilom zato što je BNP supstrat neprilizina (videti odeljak 4.4). NT-proBNP nije supstrat neprilizina i zbog toga je prikladniji biomarker.

U temeljnoj kliničkoj studiji QTc intervala kod zdravih muških ispitanika, jednokratne doze valsartan/sakubitritil od 206 mg valsartana/194 mg sakubitritila i 617 mg valsartana/ 583 mg sakubitritila nisu imale uticaj na repolarizaciju srca.

Neprilizin je jedan od mnogih enzima uključenih u klirens β -amiloida (A β) iz mozga i cerebrospinalne tečnosti (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF). Primena valsartan/sakubitritil 206 mg valsartana/194 mg sakubitritila jedanput na dan tokom dve nedelje kod zdravih ispitanika bila je povezana sa povećanjem A β 1-38 u cerebrospinalnoj tečnosti u poređenju sa placebo; nije bilo promena u koncentracijama A β 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tečnosti. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat (videti odeljak 5.3).

Klinička efikasnost i bezbednost

Doze od 26 mg/24 mg; 51 mg/49 mg i 103 mg/97 mg se u nekim publikacijama nazivaju 50, 100 ili 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, pivotalna studija faze III je bila multinacionalna, randomizovana, dvostruko slepa studija sa 8442 pacijenta u kojoj se upoređivao valsartan/sakubitritil sa enalaprilom, gde su oba leka primenjivana kod odraslih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca, NYHA klase II-IV i smanjenom ejectionom frakcijom (ejectiona frakcija leve komore [LVEF] $\leq 40\%$, kasnije izmenjeno u $\leq 35\%$) uz druge terapije za insuficijenciju srca. Primarni parametar je bio kardiovaskularna (KV) smrt ili hospitalizacija zbog insuficijencije srca. Pacijenti koji su imali sistolni krvni pritisak < 100 mmHg, teško oštećenje funkcije bubrega (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) i teško oštećenje funkcije jetre bili su isključeni pri skriningu i zbog toga nisu ispitivani prospektivno.

Pre uključivanja u studiju pacijenti su dobro reagovali na standardnu terapiju koja je uključivala primenu ACE inhibitora/blokatore receptora angiotenzina II ($> 99\%$), beta blokatore (94%), mineralokortikoidne antagoniste (58%) i diuretike (82%). Medijana trajanja praćenja je bila 27 meseci, a pacijenti su se lečili do 4,3 godine.

Od pacijenata je zahtevano da prekinu postojeću terapiju ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB) i da uđu u uzastopni jednostruki slepi ulazni period tokom koga su primali terapiju enalaprilom 10 mg dvaput na dan, nakon čega je sledilo jednostruko slepo lečenje kombinacijom valsartan/sakubitritil 100 mg dvaput na dan, povećano na 200 mg dvaput na dan (videti odeljak 4.8 za prekide tokom ovog perioda). Zatim su bili randomizovani u dvostruko slepoj studiji tokom koje su primali ili kombinaciju valsartan/sakubitritil 200 mg ili enalapril 10 mg dvaput na dan [valsartan/sakubitritil (n=4209); enalapril (n=4233)].

Prosečna starost ispitivane populacije bila je 64 godine, a 19% imalo je 75 godina ili više. Kod randomizacije je 70% pacijenata bilo NYHA klase II, 24% je bilo klase III, a 0,7% je bilo klase IV. Srednja LVEF bila je 29% i bilo je 963 (11,4%) pacijenata sa početnom vrednosti LVEF $> 35\%$ i $\leq 40\%$.

U grupi koja je primala valsartan/sakubitritil, 76% pacijenata je ostalo na ciljnoj dozi od 200 mg dvaput na dan na kraju studije (srednja dnevna doza od 375 mg). U grupi koja je primala enalapril, 75% pacijenata ostalo je na ciljnoj dozi od 10 mg dvaput na dan na kraju studije (srednja dnevna doza od 18,9 mg).

Primena kombinacije valsartan/sakubitritil je bila superiornija u odnosu na primenu enalapрила, smanjujući rizik od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog insuficijencije srca na 21,8% u poređenju sa 26,5% kod pacijenata lečenih enalaprilom. Apsolutna smanjenja rizika bila su 4,7% za udruženi ishod kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca, 3,1% samo za kardiovaskularnu smrt, i 2,8% samo za prvu hospitalizaciju zbog insuficijencije srca. Relativno smanjenje rizika iznosilo je 20% u odnosu na enalapril (videti Tabelu 2). Ovaj efekat je bio zapažen rano i održao se za celokupno vreme trajanja studije (videti Sliku 1). Obe komponente su doprinele smanjenju rizika. Iznenadna smrt predstavljala je 45% kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 20% kod pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitritil u poređenju sa pacijentima lečenim enalaprilom (HR 0,80, p=0,0082). Insuficijencija srca uzrokovala je 26% kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 21% kod pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/sakubitritil u poređenju sa pacijentima lečenima enalaprilom (HR 0,79, p=0,0338).

Smanjenje rizika bilo je dosledno zapažano u podgrupama koje su uključivale: pol, starost, rasnu i geografsku pripadnost, NYHA klasu (II/III), ejectionu frakciju, funkciju bubrega anamnestičke podatke o *diabetes mellitus*-u ili hipertenziji, prethodnu terapiju za insuficijenciju srca i atrijalnu fibrilaciju.

Primena kombinacije valsartan/sakubitritil je poboljšala preživljavanje uz značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka od 2,8% (kombinacija valsartan/sakubitritil, 17%, enalapril, 19,8%). Relativno smanjenje rizika bilo je 16% u poređenju sa enalaprilom (videti Tabelu 2).

Tabela 2 Efekat terapije za primarni udruženi cilj, njegove komponente i smrtnost od svih uzroka tokom medijane praćenja od 27 meseci

	Valsartan/sa kubitril N=4187 [#] n (%)	Enalapril N=4212 [#] n (%)	Procena rizika (95% CI)	Relativno smanjenje rizika	p-vrednost ***
Primarni udruženi cilj kardiovaskularne smrti i hospitalizacija zbog insuficijencije srca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,000002
Pojedinačne komponente primarnog udruženog ishoda					
Kardiovaskularna smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prva hospitalizacija zbog insuficijencije srca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Sekundarni parametar					
Smrtnost od svih uzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

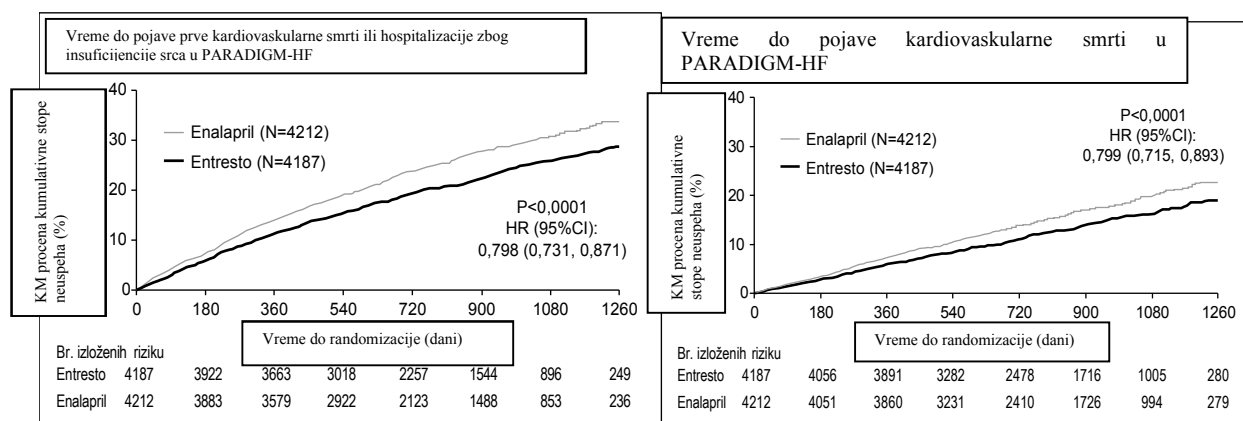
*Primarni cilj bio je definisan kao vreme do prvog događaja kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca.

**Kardiovaskularna smrt uključuje sve pacijente koji su umrli do datuma isključivanja bez obzira na prethodnu hospitalizaciju.

***Jednostrana p-vrednost

[#]Potpuni set za analizu

Slika 1 Kaplan-Meierova kriva za primarni udruženi parametar i komponentu kardiovaskularne smrti



TITRATION

TITRATION je bila 12-nedeljna studija o bezbednosti i podnošljivosti sa 538 pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca (NYHA klasa II–IV) i sistolnom disfunkcijom (ejekciona frakcija leve komore $\leq 35\%$) koji nikada nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB) ili na različitim dozama ACE inhibitora ili blokatora receptora angiotenzina II (ARB) pre ulaska u studiju. Pacijenti su primali početnu dozu kombinacije valsartan/sakubitril od 50 mg dvaput na dan i bili su titrirani do 100 mg dvaput na dan, zatim na ciljnu dozu od 200 mg dvaput na dan, sa režimom doziranja od 3 nedelje ili od 6 nedelja.

Više pacijenata koji nikada pre nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB) ili koji su bili na terapiji malom dozom (ekvivalentno <10 mg enalapрила/dan) moglo je da postigne

i održi dozu od 200 mg valsartan/sakubitritil kada se doza titrirala prema većoj dozi tokom 6 nedelja (84,8%) nasuprot 3 nedelje (73,6%). Ukupno je 76% pacijenata postiglo i održalo ciljnu dozu valsartan/sakubitritil 200 mg dvaput na dan bez bilo kakvog prekida u doziranju ili postepeno smanjenje doze tokom 12 nedelja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju insuficijencije srca sa kombinacijom valsartan/sakubitritil (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2 Farmakokinetički podaci

Valsartan koji se nalazi u kombinaciji valsartan/sakubitritil više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu; 26 mg, 51 mg i 103 mg valsartana u kombinaciji valsartan/sakubitritil, ekvivalentno je 40 mg, 80 mg, odnosno 160 mg valsartana u drugim formulacijama tableta na tržištu.

Resorpcija

Nakon oralne primene, kombinacije valsartan/sakubitritil se razdvaja na valsartan i prolek sakubitritil. Sakubitritil se dalje metaboliše u aktivni metabolit LBQ657. Oni dostižu maksimalne koncentracije u plazmi za 2 sata, 1 sat, odnosno 2 sata. Procenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primene sakubitritila i valsartana veća od 60%, odnosno 23%.

Nakon doziranja kombinacijom valsartan/sakubitritil dvaput na dan, koncentracije sakubitritila, LBQ657 i valsartana u ravnotežnom stanju se postižu za tri dana. U ravnotežnom stanju, sakubitritil i valsartan se ne akumuliraju značajno, dok se LBQ657 akumulira 1,6 puta. Primena sa hranom nema značajan klinički uticaj na sistemsku izloženost sakubitritila, LBQ657 i valsartana. Kombinacija valsartan/sakubitritil se može primenjivati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Sakubitritil, LBQ657 i valsartan se u velikoj meri vezuju za proteine plazme (94-97%). Na osnovu poređenja izloženosti plazme i cerebrospinalne tečnosti, LBQ657 prelazi krvno-moždanu barijeru u ograničenoj meri (0,28%). Prosečni prividni volumen distribucije valsartana i sakubitritila bio je 75 L odnosno 103 L.

Biotransformacija

Sakubitritil lako prelazi u LBQ657 pomoću karboksilesteraza 1b i 1c; LBQ657 se dalje ne metaboliše u značajnom opsegu. Valsartan se minimalno metaboliše, s obzirom da se samo oko 20% doze vraća u obliku metabolita. Potvrđen je hidroksilni metabolit valsartana u plazmi sa malim koncentracijama (<10%).

S obzirom na to da je metabolizam sakubitritila i valsartana posredovan CYP450 enzimima minimalan, ne očekuje se da će istovremena primena lekova koji utiču na CYP450 enzime imati uticaj na farmakokinetiku.

In vitro studije metabolizma ukazuju na to da je potencijal za interakcije sa lekovima zasnovanim na CYP450 mali budući da je metabolizam kombinacije valsartan/sakubitritil putem CYP450 enzima ograničen. Primena kombinacije valsartan/sakubitritil ne indukuje niti inhibira CYP450 enzime.

Eliminacija

Nakon oralne primene, 52-68% sakubitritila (prvenstveno kao LBQ657) i ~13% valsartana i njegovih metabolita se izlučuje urinom; 37-48% sakubitritila (prvenstveno kao LBQ657) i 86% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se fecesom.

Sakubitritil, LBQ657 i valsartan eliminišu se iz plazme srednjim poluvremenom eliminacije ($T_{1/2}$) od otprilike

1,43 sata, 11,48 sati, odnosno 9,90 sati.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitrida, LBQ657 i valsartana bila je približno linearna u rasponu doza valsartan/sakubitrid od 26 mg valsartana/24 mg sakubitrida do 103 mg valsartana/97 mg sakubitrida.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Izloženost LBQ657 i valsartana povećava se kod ispitanika starijih od 65 godina za 42%, odnosno 30% u poređenju sa mlađim ispitanicima.

Oštećenje funkcije bubrega

Uočena je korelacija između bubrežne funkcije i sistemske izloženosti LBQ657 kod pacijenata sa blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. Izloženost LBQ657 kod pacijenata sa umerenim ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) i teškim oštećenjem funkcije bubrega ($15 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) bila je 1,4 puta odnosno 2,2 puta veća u poređenju sa pacijentima sa blagim oštećenjem funkcije bubrega ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) koji su bili najveća grupa pacijenata uključenih u PARADIGM-HF. Izloženost valsartanu je bila slična kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa pacijentima sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata koji su na dijalizi. Međutim, LBQ657 i valsartan se u velikoj meri vezuju za proteine plazme i zbog toga je malo verovatno da će se ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, izloženost sakubitridu povećala se za 1,5, odnosno 3,4 puta, LBQ657 za 1,5, odnosno 1,9 puta, i valsartanu za 1,2, odnosno 2,1 puta, u poređenju sa odgovarajućim zdravim ispitanicima. Međutim, kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, izloženosti slobodnih koncentracija LBQ657 su se povećale za 1,47 odnosno 3,08 puta, a izloženosti slobodnih koncentracija valsartana povećale su se za 1,09 odnosno 2,20 puta, u poređenju sa odgovarajućim zdravim ispitanicima. Kombinacija valsartan/sakubitrid nije bila ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom iliolestazom (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pol

Farmakokinetika kombinacije valsartan/sakubitrid (sakubitrida, LBQ657 i valsartana) slična je kod ispitanika muškog i ženskog pola.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci (uključujući ispitivanja sa komponentama sakubitrida i valsartan i/ili valsartan/sakubitrid) ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti i fertiliteta.

Plodnost, reprodukcija i razvoj

Lečenje kombinacijom valsartan/sakubitrid tokom organogeneze je dovelo do povećane embriofetalne smrtnosti kod pacova pri dozama $\geq 51 \text{ mg valsartana/49 mg sakubitrida/kg/dan}$ ($\leq 0,72$ puta od najveće preporučene doze kod ljudi [MRHD] na osnovu PIK-a) i kod kunića pri dozama $\geq 5,1 \text{ mg valsartana/4,9 mg sakubitrida /kg/dan}$ (2 odnosno 0,03 puta MRHD-a na osnovu PIK-a valsartana, odnosno LBQ657). On je teratogen na osnovu male incidence fetalne hidrocefalije, povezane sa toksičnim dozama za majku, što je bilo uočeno kod kunića uz dozu valsartan/sakubitrid $\geq 5,1 \text{ mg valsartan/4,9 mg sakubitrid/kg/dan}$. Kardiovaskularne abnormalnosti (uglavnom kardiomegalija) uočene su kod fetusa kunića pri dozama koje nisu toksične za majku ($1,54 \text{ mg valsartan/1,46 mg sakubitrid/kg/dan}$). Zapaženo je blago povećanje dve varijacije skeleta ploda (deformisana sternebra, dvostrana osifikacija sternebre) koje je bilo uočeno kod kunića pri dozi valsartan/sakubitrid od $5,1 \text{ mg valsartan/4,9 mg sakubitrid /kg/dan}$. Štetna embriofetalna dejstva primene kombinacije valsartan/sakubitrid pripisuju se antagonističkoj aktivnosti prema

angiotenzinskom receptoru (videti odeljak 4.6).

Lečenje sakubitriplom tokom organogeneze dovelo je do embriofetalne smrtnosti i embriofetalne toksičnosti (smanjena fetalna telesna masa i malformacije skeleta) kod kunića pri dozama povezanim sa maternalnom toksičnošću (500 mg/kg/dan; 5,7 puta MRHD-a na osnovu PIK-a LBQ657). Blago generalizovana odložena osifikacija je bila zapažena pri dozama >50 mg/kg/dan. Ovaj nalaz se ne smatra štetnim. Nisu uočeni dokazi embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti kod pacova tretiranih sakubitriplom. Doza pri kojoj nema uočenih štetnih dejstva u embriofetalnom razvoju (NOAEL) za sakubitriplom je bila najmanje 750 mg/kg/dan kod pacova i 200 mg/kg/dan kod kunića (2,2 puta MRHD-a na osnovu PIK-a LBQ657).

Pre- i postnatalne razvojne studije kod pacova sprovedene sa velikim dozama sakubitripla do 750 mg/kg/dan (2,2 puta MRHD-a na osnovu PIK-a) i sa valsartanom u dozama do 600 mg/kg/dan (0,86 puta MRHD-a na osnovu PIK-a) ukazuju na to da lečenje kombinacijom valsartan/sakubitriplom tokom organogeneze, gestacije i laktacije može da ima uticaj na razvoj i preživljavanje potomaka.

Ostali preklinički nalazi

Valsartan/sakubitriplom

Dejstvo kombinacije valsartan/sakubitriplom na koncentracije β -amiloida u cerebrospinalnoj tečnosti i moždanom tkivu procenjeni su kod mladih (2-4 godine starosti) cynomolgus majmuna tretiranih kombinacijom valsartan/sakubitriplom (26 mg valsartana/24 mg sakubitripla/kg/dan) tokom dve nedelje. U ovom ispitivanju klirens β -amiloida u cerebrospinalnoj tečnosti kod cynomolgus majmuna je bio smanjen, povećavajući nivoe β -amiloida 1-40, 1-42 i 1-38 u cerebrospinalnoj tečnosti; nije bilo odgovarajućeg povećanja nivoa β -amiloida u mozgu. Povećanja β -amiloida 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tečnosti nisu bila uočena u dvonedeljnom ispitivanju na zdravim ispitanicima (videti odeljak 5.1). Uz to, u toksikološkoj studiji kod cynomolgus majmuna tretiranih valsartan/sakubitriplom u dozi od 154 mg valsartana/146 mg sakubitripla/kg/dan tokom 39 nedelja, nije bilo dokaza o prisutnim amiloidnim plakovima u mozgu. Sadržaj amiloida nije, međutim, bio meren kvantitativno u ovoj studiji.

Sakubitriplom

Kod juvenilnih pacova tretiranih sakubitriplom (postnatalni dani od 7. do 70.), došlo je do smanjenja razvoja koštane mase i izduženja kostiju povezanih sa starošću. Ispitivanje kod odraslih pacova pokazalo je samo minimalan prolazan inhibicioni efekat na mineralnu gustinu kostiju, ali ne i na bilo koje druge parametre značajne za rast kostiju, što ukazuje da ne postoji značajan efekat sakubitripla na kosti u populacijama odraslih pacijenata u normalnim okolnostima. Međutim, blaga prolazna interferencija sakubitripla sa ranom fazom zarastanja preloma kod odraslih se ne može isključiti.

Valsartan

Kod juvenilnih pacova tretiranih valsartanom (postnatalni dani od 7. do 70.), doze već od 1 mg/kg/dan proizvele su trajne ireverzibilne promene na bubrezima kao što su tubularna nefropatija (ponekad udružena sa nekrozom tubularnog epitela) i dilatacija bubrežne karlice. Ove promene na bubrezima predstavljaju očekivano preterano farmakološko dejstvo inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatora angiotenzina II tipa 1; takva dejstva su zapažena ako su pacovi tretirani tokom prvih 13 dana života. Ovaj period se poklapa sa 36 nedelja gestacije kod ljudi, koji se ponekad produži do 44 nedelja nakon začeća kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Entresto, 26 mg/24 mg, film tablete:

Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna

hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana

krospovidon (tip A)

magnezijum-stearat
talk
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film (obloga) tablete

hipromeloza 2910 (3 mPa s)
titan-dioksid (E171)
makrogol 4000
talk
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

Entresto, 51 mg/49 mg, film tablete:

Jezero tablete

celuloza, mikrokristalna
hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
krospovidon (tip A)
magnezijum-stearat
talk
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film (obloga) tablete

hipromeloza 2910 (3 mPa s)
titan-dioksid (E171)
makrogol 4000
talk
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Entresto, 103 mg/97 mg, film tablete:

Jezero tablete

celuloza, mikrokristalna
hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
krospovidon (tip A)
magnezijum-stearat
talk
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film (obloga) tablete

hipromeloza 2910 (3 mPa s)
titan-dioksid (E171)
makrogol 4000
talk
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Entresto, 26 mg/24 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC - aluminijumski blister u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 14 film tableta i Uputstvo za lek.

Entresto, 51 mg/49 mg film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC - aluminijumski blister u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze četiri blistera sa po 14 film tableta i Uputstvo za lek.

Entresto, 103 mg/97 mg film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC - aluminijumski blister u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze četiri blistera sa po 14 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Entresto 26 mg/24 mg, film tableta: (blister, 2 x 14 film tableta): 515-01-03991-21-001

Entresto 51 mg/49 mg, film tableta, (blister, 4 x 14 film tableta): 515-01-03993-21-001

Entresto 103 mg/97 mg, film tableta (blister, 4 x 14 film tableta): 515-01-03994-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.02.2017.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.08.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2022.