

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sacubitril/Valsartan Polpharma 24 mg/26 mg potahované tablety
Sacubitril/Valsartan Polpharma 49 mg/51 mg potahované tablety
Sacubitril/Valsartan Polpharma 97 mg/103 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sacubitril/Valsartan Polpharma 24 mg/26 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu ve formě sodné soli sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu ve formě disodné soli valsartanu.

Sacubitril/Valsartan Polpharma 49 mg/51 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu ve formě sodné soli sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu ve formě disodné soli valsartanu.

Sacubitril/Valsartan Polpharma 97 mg/103 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a ve formě sodné soli sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu ve formě disodné soli valsartanu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tablety)

Sacubitril/Valsartan Polpharma 24 mg/26 mg potahované tablety

Bílá, bikonvexní oválná potahovaná tableta s vyraženým "S7V" na jedné straně a "L1" na druhé straně. Přibližné rozměry 13 mm x 5 mm.

Sacubitril/Valsartan Polpharma 49 mg/51 mg potahované tablety

Růžová, bikonvexní oválná potahovaná tableta s vyraženým "S7V" na jedné straně a "M2" na druhé straně. Přibližné rozměry 12 mm x 5 mm.

Sacubitril/Valsartan Polpharma 97 mg/103 mg potahované tablety

Růžová, bikonvexní oválná potahovaná tableta s vyraženým "S7V" na jedné straně a "H3" na druhé straně. Přibližné rozměry 16 mm x 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Srdeční selhání u dospělých

Přípravek Sacubitril/Valsartan Polpharma je indikován k léčbě symptomatického chronického

srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obecná hlediska

Přípravek Sacubitril/Valsartan Polpharma nemá být podáván společně s inhibítorem angiotenzin-konvertujícího enzymu (*ACE, angiotensin-converting enzyme*) nebo blokátorem receptoru angiotenzinu II (*ARB, angiotensin II receptor blocker*). Kvůli potenciálnímu riziku angioedému při současném užívání s ACE inhibítorem nesmí být léčba tímto přípravkem zahájena nejméně 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibítorem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Valsartan obsažený v přípravku Sacubitril/Valsartan Polpharma je biologicky dostupnější než valsartan v jiných tabletových lékových formách na trhu (viz bod 5.2).

Pokud je vynechána dávka, pacient má užít další dávku v pravidelný čas.

Srdeční selhání u dospělých

Níže uvedené doporučení pro dávkování platí pouze pro pacienty, kteří před zahájením léčby přípravkem Sacubitril/Valsartan Polpharma užívali inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátor receptorů pro angiotenzin II (ARB) v dávce ekvivalentní >10 mg enalaprilu denně.

Doporučená zahajovací dávka přípravku Sacubitril/Valsartan Polpharma je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka má být zdvojnásobena za 2-4 týdny na cílovou dávku jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta (viz bod 5.1).

Doporučená počáteční dávka se liší v níže popsáných situacích, pro které mají být použity jiné přípravky obsahující kombinaci sakubitril/valsartan.

Pokud se u pacienta objeví problémy s tolerancí (systolický krevní tlak [STK] ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce), doporučuje se úprava dávek souběžně podávaných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Sacubitril/Valsartan Polpharma směrem dolů nebo jeho vysazení (viz bod 4.4).

Ve studii PARADIGM-HF byl sakubitril/valsartan podáván společně s ostatními terapiemi srdečního selhání, místo ACE inhibitoru nebo jiných ARB (viz bod 5.1). K dispozici je omezená zkušenost u pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo kteří užívají malé dávky těchto léčivých přípravků (ekvivalent < 10 mg enalaprilu denně). U těchto pacientů mají být použity jiné přípravky obsahující kombinaci sakubitril/valsartan.

Léčba se nemá zahajovat u pacientů se sérovou hladinou draslíku $> 5,4$ mmol/l nebo s STK < 100 mmHg (viz bod 4.4). U pacientů s STK ≥ 100 až 110 mmHg mají být použity jiné přípravky obsahující kombinaci sakubitril/valsartan.

Srdeční selhání u dětí

Pro použití u pediatrických pacientů mají být použity jiné přípravky obsahující kombinaci sakubitril/valsartan.

Zvláštní populace

Starší

Dávka u starších pacientů má být nastavena dle jejich renálních funkcí.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky se nevyžaduje u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²).

Pro použití u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být použity

jiné přípravky obsahující kombinaci sakubitril/valsartan.

K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění a přípravek Sacubitril/Valsartan Polpharma se v těchto případech nedoporučuje.

Porucha funkce jater

Úprava dávky se nevyžaduje při podávání přípravku Sacubitril/Valsartan Polpharma pacientům s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh).

Pro použití u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater mají být použity jiné přípravky obsahující kombinaci sakubitril/valsartan.

Přípravek Sacubitril/Valsartan Polpharma je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou (třída C dle Childa a Pugh) (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Sacubitril/Valsartan Polpharma se může podávat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tablety se musí spolknout a zapít sklenicí vody. Dělení nebo drcení tablet se nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání s ACE inhibitory (viz body 4.4 a 4.5). Přípravek Sacubitril/Valsartan Polpharma nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem.
- Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze (viz bod 4.4).
- Hereditární nebo idiopatický angioedém (viz bod 4.4).
- Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.4 a 4.5).
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza (viz bod 4.2).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

- Kombinace sakubitril/valsartan s ACE inhibitorem je kontraindikována kvůli zvýšenému riziku vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba kombinací sakubitril/valsartan ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).
- Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje (viz bod 4.5). Kombinace sakubitril/valsartan s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikována u pacientů s diabetem mellitem nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.3 a 4.5).
- Přípravek Sacubitril/Valsartan Polpharma obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným léčivým přípravkem obsahujícím ARB (viz body 4.2 a 4.5).

Hypotenze

Léčba nemá být zahájena, dokud STK není $\geq 100 \text{ mmHg}$ u dospělých pacientů nebo $\geq 5.$ percentil STK vzhledem k věku pediatrického pacienta (viz bod 4.2). Pacienti s STK pod těmito hodnotami nebyli studováni (viz bod 5.1). U dospělých pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan během klinických studií byly hlášeny případy symptomatické hypotenze (viz bod 4.8), zejména u

pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s poruchou funkce ledvin a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Pokud se objeví hypotenze, doporučuje se přechodná titrace směrem dolů nebo vysazení kombinace sakubitril/valsartan (viz bod 4.2). Má být zvážena úprava dávky diuretik, současně podávaných antihypertenziv a léčba jiných příčin hypotenze (např. hypovolemie). Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení.

Porucha funkce ledvin

Vyšetření pacientů se srdečním selháním má vždy zahrnovat zhodnocení renálních funkcí. Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná GFR < 30 ml/min/1,73m²) je velmi omezená klinická zkušenost a tito pacienti mohou být v největším riziku rozvoje hypotenze (viz bod 4.2). K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění a kombinace sakubitril/valsartan se v těchto případech nedoporučuje.

Zhoršení renálních funkcí

Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (*NSAID, non-steroidal anti-inflammatory agents*) (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých dojde ke klinicky významnému snížení funkce ledvin má být zvážena titrace dávky směrem dolů.

Hyperkalemie

Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l u dospělých pacientů a $> 5,3$ mmol/l u pediatrických pacientů. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout (viz bod 4.8). Doporučuje se sledovat hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů, kteří mají rizikové faktory jako je porucha funkce ledvin, diabetes mellitus nebo hypoaldosteronismus, nebo kteří jsou na dietě s vysokým obsahem draslíku nebo užívají antagonisty mineralokortikoidního receptoru (viz bod 4.2). Pokud se u pacientů objeví klinicky významná hyperkalemie, doporučuje se úprava dávek souběžně podávaných léčivých přípravků nebo přechodná titrace dávky směrem dolů nebo vysazení. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení.

Angioedém

U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. V případech potvrzeného angioedému, při kterém byl otok omezen na obličej a rty se stav obvykle upravil bez léčby, ačkoli antihistaminika byla vhodná ke zmírnění příznaků.

Angioedém spojený s otokem hrtanu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že otok jazyka, hlasivek nebo hrtanu způsobí obstrukci dýchacích cest, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok epinefrinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest.

Pacienti s výskytem angioedému v anamnéze nebyli studováni. Protože mohou mít vyšší riziko vzniku angioedému, doporučuje se dbát opatrnosti, pokud je kombinace sakubitril/valsartan užívána těmito pacienty. Kombinace sakubitril/valsartan je kontraindikována u pacientů se známým výskytem angioedému spojeného s předchozí léčbou ACE inhibítorem nebo ARB v anamnéze nebo s hereditárním nebo idiopatickým angioedémem (viz bod 4.3).

Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vnímavost k rozvoji angioedému (viz bod 4.8).

U pacientů léčených antagonisty receptorů pro angiotenzin II včetně valsartanu byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba kombinací sakubitril/valsartan má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Pacienti se stenózou renální arterie

Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce.

Pacienti s funkční klasifikací New York Heart Association (NYHA, New York Heart Association) IV

Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan u pacientů s funkční klasifikací NYHA IV je třeba dbát opatrnosti z důvodu omezené klinické zkušenosti u této populace.

Natriuretický peptid typu B (BNP, B-type natriuretic peptide)

BNP není vhodný biomarker srdečního selhání u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan, protože je substrátem neprilysinu (viz bod 5.1).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída klasifikace B dle Childa a Pugh) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti (viz body 4.2 a 5.2). Kombinace sakubitril/valsartan je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou (třída klasifikace C dle Childa a Pugh) (viz bod 4.3).

Psychiatrické poruchy

Psychiatrické příhody jako jsou halucinace, paranoia a poruchy spánku byly v kontextu psychotických příhod spojeny s užíváním kombinace sakubitril/valsartan. Pokud se u pacienta vyskytnou takové příhody, má se zvážit přerušování léčby kombinací sakubitril/valsartan.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 97 mg/103 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mající za následek kontraindikaci

ACE inhibitory

Současné užívání kombinace sakubitril/valsartan s ACE inhibitory je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvyšovat riziko angioedému. Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan (viz body 4.2 a 4.3).

Aliskiren

Současné užívání kombinace sakubitril/valsartan s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3). Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje (viz bod 4.4). Kombinace sakubitril/valsartan s aliskirenem je potenciálně spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížení renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání) (viz body 4.3 a 4.4).

Interakce mající za následek nedoporučení současného užívání

Kombinace sakubitril/valsartan obsahuje valsartan, a proto se nemá podávat současně s jiným léčivým přípravkem obsahujícím ARB (viz bod 4.4).

Interakce vyžadující opatrnost

Substráty OATP1B1 a OATP1B3, např. statiny

Údaje *in vitro* ukazují, že sakubitril inhibuje transportéry OATP1B1 a OATP1B3. Kombinace sakubitril/valsartan může proto zvyšovat systémovou expozici substrátů OATP1B1 a OATP1B3 jako jsou statiny. Současné podávání kombinace sakubitril/valsartan zvyšovalo C_{\max} atorvastatinu a jeho metabolitu na dvojnásobek a AUC na 1,3násobek. Při současném podávání kombinace sakubitril/valsartan se statiny je třeba dbát opatrnosti. Při současném podávání kombinace sakubitril/valsartan a simvastatinu nebyly relevantní interakce pozorovány.

Inhibitory PDE5 včetně sildenafilu

Přidání jedné dávky sildenafilu ke kombinaci sakubitril/valsartan v ustáleném stavu u pacientů s hypertenzí bylo spojeno s významně vyšším snížením krevního tlaku v porovnání s podáním samotné kombinace sakubitril/valsartan. Proto je třeba dbát opatrnosti, pokud je zahajována léčba sildenafilem nebo jiným PDE5 inhibitorem u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan.

Draslík

Současné užívání draslík šetřících diuretik (triamteren, amilorid), mineralokortikoidních antagonistů (např. spironolakton, eplerenon), přípravků k suplementaci draslíku, náhrad solí obsahujících draslík nebo jiných přípravků (jako je heparin) může vést ke zvýšení draslíku v séru a ke zvýšení kreatininu v séru. Pokud je kombinace sakubitril/valsartan podávána současně s těmito přípravky, doporučuje se sledovat hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2 inhibitorů)

U starších pacientů, pacientů v objemové depleci (včetně pacientů na diuretické léčbě) nebo pacientů s oslabenou funkcí ledvin může současné užívání kombinace sakubitril/valsartan a NSAID vést ke zvýšení rizika zhoršení funkce ledvin. Pokud je zahajována nebo měněna léčba u pacientů užívajících kombinaci sakubitril/valsartan, kteří současně užívají NSAID, doporučuje se sledovat funkce ledvin (viz bod 4.4).

Lithium

Při současném podávání lithia s ACE inhibitory nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II, včetně kombinace sakubitril/valsartan, bylo popsáno reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicity. Proto se tato kombinace nedoporučuje. Pokud se tato kombinace ukáže jako nezbytná, doporučuje se pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru. Riziko toxicity lithia se může dále zvyšovat, jestliže je současně užíváno diuretikum.

Furosemid

Současné podávání kombinace sakubitril/valsartan a furosemidu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku kombinace sakubitril/valsartan, ale snižovalo C_{\max} furosemidu o 50 % a AUC furosemidu o 28 %. Zatímco nebyla žádná relevantní změna v objemu moči, vylučování sodíku močí bylo sníženo za 4 hodiny a 24 hodin po současném podání. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byla průměrná denní dávka furosemidu nezměněna od výchozí hodnoty až do konce studie PARADIGM-HF.

Nitráty, např. nitroglycerin

Nevyskytla se žádná interakce mezi kombinací sakubitril/valsartan a intravenózně podaným nitroglycerinem, s ohledem na snížení krevního tlaku. Současné podání nitroglycerinu a kombinace sakubitril/valsartan bylo spojeno s léčebným rozdílem 5 tepů za minutu v srdeční frekvenci v porovnání s podáním samotného nitroglycerinu. Podobný účinek na srdeční frekvenci se může objevit, pokud se kombinace sakubitril/valsartan podává společně se sublingválními,

perorálními nebo transdermálními nitráty. Úprava dávky se obvykle nevyžaduje.

Transportéry OATP a MRP2

Aktivní metabolit sakubitrilu (LBQ657) a valsartanu jsou substráty OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3; valsartan je také substrátem MRP2. Proto současné podávání kombinace sakubitril/valsartan s inhibitory OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampicinem, cyklosporinem), OAT1 (např. tenofovirem, cidofovirem) nebo MRP2 (např. ritonavirem) může zvyšovat systémovou expozici LBQ657 nebo valsartanu. Pokud zahajujete nebo ukončujete současnou léčbu s těmito léčivými přípravky, má tomu být věnována patřičná péče.

Metformin

Současné podávání kombinace sakubitril/valsartan s metforminem snižovalo C_{max} a AUC metforminu o 23 %. Klinický význam těchto nálezů není znám. Proto když se zahajuje léčba kombinací sakubitril/valsartan u pacientů užívajících metformin, má být zhodnocen klinický stav pacienta.

Nevýznamné interakce

Při současném podávání kombinace sakubitril/valsartan s digoxinem, warfarinem, hydrochlorothiazidem, amlodipinem, omeprazolem, karvedilolem nebo kombinací levonorgestrelu/ethinylestradiolu nebyla pozorována žádná klinicky významná interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Valsartan

Epidemiologická fakta s ohledem na riziko teratogenity následně po expozici ACE inhibitorům běhe prvního trimestru těhotenství nebyla průkazná; nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit. I když nejsou k dispozici kontrolovaná epidemiologická data ohledně rizika s ARB, může existovat podobné riziko pro tuto třídu léčivých přípravků. Pokud není pokračující léčba ARB považována za nezbytnou, je třeba u pacientek plánujících těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je potvrzeno těhotenství, léčba ARB má být ihned ukončena a případně zahájena alternativní léčba. Je známo, že expozice léčbě ARB během druhého a třetího trimestru indukuje u člověka fetotoxicitu (zhoršení renálních funkcí, oligohydrmnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie).

Pokud dojde k expozici ARB od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se kontrola renálních funkcí a lebky ultrazvukem. Malé děti, jejichž matky užívaly ARB, by měly být podrobně sledovány pro hypotenzi (viz bod 4.3).

Sakubitril

Údaje o podávání sakubitrilu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kombinace sakubitril/valsartan

Údaje o podávání kombinace sakubitril/valsartan u těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech s kombinací sakubitril/valsartan prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kojení

Omezená data ukazují, že sakubitril a jeho aktivní metabolit LBQ657 jsou vylučovány do lidského mateřského mléka ve velmi malém množství s odhadovanou relativní dávkou přijatou kojeným dítětem 0,01 % pro sakubitril a 0,46 % pro jeho aktivní metabolit LBQ657, pokud jsou podávány

kojícím ženám v dávce 24 mg/26 mg sakubitril/valsartan dvakrát denně. Ve stejných datech byl valsartan pod hranicí detekce. Informace o účincích sakubitrilu/valsartanu na kojené novorozence/děti nejsou dostatečné. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/dětí se přípravek Sacubitril/Valsartan Polpharma nedoporučuje u žen, které kojí.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku kombinace sakubitril/valsartan na fertilitu člověka. Ve studiích s tímto přípravkem se neprokázalo žádné zhoršení fertility u potkaních samců a samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace sakubitril/valsartan má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud řídíte vozidla nebo obsluhujete stroje, je třeba vzít v úvahu, že se občas může objevit závrať nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější hlášené nežádoucí účinky během léčby kombinací sakubitril/valsartan u dospělých byly hypotenze (17,6 %), hyperkalemie (11,6 %) a porucha funkce ledvin (10,1 %) (viz bod 4.4). U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan (0,5 %) byl hlášen angioedém (viz popis vybraných nežádoucích účinků).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a dále podle četnosti, nejčastější je uveden na prvním místě, s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí se snižující se závažností.

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Preferovaný termín	Kategorie četností
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalemie*	Velmi časté
	Hypokalemie	Časté
	Hypoglykemie	Časté
	Hyponatremie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Halucinace**	Vzácné
	Poruchy spánku	Vzácné
	Paranoia	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Dizziness	Časté
	Bolest hlavy	Časté
	Synkopa	Časté
	Posturální závrať	Méně časté
	Myoklonus	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Závrať	Časté
Cévní poruchy	Hypotenze**	Velmi časté
	Ortostatická hypotenze	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté

	Nauzea	Časté
	Gastritida	Časté
	Intestinální angioedém	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté
	Angioedém*	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin*	Velmi časté
	Selhání ledvin (selhání ledvin, akutní selhání ledvin)	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Časté
	Astenie	Časté

* Viz popis vybraných nežádoucích účinků.

** Včetně sluchových a zrakových halucinací

Popis vybraných nežádoucích účinků

Angioedém

U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Ve studii PARADIGM-HF byl angioedém hlášen u 0,5 % pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan, v porovnání s 0,2 % pacientů léčených enalapilem. Vyšší incidence angioedému byla pozorována u pacientů černé rasy léčených kombinací sakubitril/valsartan (2,4 %) a enalapilem (0,5 %) (viz bod 4.4).

Hyperkalemie a sérový draslík

Ve studii PARADIGM-HF byly hlášeny hyperkalemie a koncentrace sérového draslíku $>5,4$ mmol/l u 11,6 %, resp. 19,7 % u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan, a u 14,0 %, resp. 21,1 % u pacientů léčených enalapilem.

Krevní tlak

Ve studii PARADIGM-HF byly hypotenze a klinicky významný nízký systolický krevní tlak (<90 mmHg a snížení z výchozí hodnoty o >20 mmHg) hlášeny u 17,6 %, resp. 4,76 % u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan v porovnání s 11,9 %, resp. 2,67 % u pacientů léčených enalapilem.

Porucha funkce ledvin

Ve studii PARADIGM-HF byla porucha funkce ledvin hlášena v 10,1 % u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan a u 11,5 % pacientů léčených enalapilem.

Pediatrická populace

Ve studii PANORAMA-HF byla bezpečnost kombinace sakubitril/valsartan hodnocena v randomizované, aktivně kontrolované, 52-týdenní studii u 375 pediatrických pacientů se srdečním selháním (HF) ve věku od 1 měsíce do <18 let ve srovnání s enalapilem. 215 pacientů, kteří byli zařazeni do dlouhodobé otevřené prodloužené studie (PANORAMA-HF OLE), bylo léčeno po dobu mediánu 2,5 roku, až 4,5 roku. Bezpečnostní profil pozorovaný v obou studiích byl podobný jako u dospělých pacientů. Údaje o bezpečnosti u pacientů ve věku od 1 měsíce do <1 roku byly omezené.

U pediatrických pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

S ohledem na předávkování u člověka jsou k dispozici omezená data. Jednorázová dávka 583 mg sakubitřilu/617 mg valsartanu a opakované dávky 437 mg sakubitřilu/463 mg valsartanu (po 14 dní) byly studovány u zdravých dospělých dobrovolníků a byly dobře tolerovány.

Nejpravděpodobnější příznak předávkování je hypotenze z důvodu účinků kombinace sakubitřil/valsartan, které snižují krevní tlak. Je třeba poskytnout symptomatickou léčbu.

Z důvodu vysoké vazby na proteiny je nepravděpodobné, že by byl tento léčivý přípravek odstraněn hemodialýzou (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBS), jiné kombinace, ATC kód: C09DX04

Mechanismus účinku

Kombinace sakubitřil/valsartan vykazuje mechanismus účinku inhibitoru angiotenzinového receptoru neprilysinu prostřednictvím simultánní inhibice neprilysinu (neutrální endopeptidázy, *NEP - neutral endopeptidase*) přes LBQ657, aktivní metabolit proléčiva sakubitřilu a blokádu receptorů typu 1 (*AT1, the angiotensin II type-1*) pro angiotenzin II přes valsartan. Komplementární kardiovaskulární přínosy kombinace sakubitřil/valsartan u pacientů se srdečním selháním jsou přisuzovány vzestupu peptidů, které jsou degradovány neprilysinem, jako jsou natriuretické peptidy (*NP, natriuretic peptides*), prostřednictvím LBQ657 a simultánní inhibicí účinků angiotenzinu II valsartanem. Natriuretické peptidy uplatňují své účinky aktivací membránově vázaných guanylyl cyklázových spojených receptorů, což vede ke zvýšeným koncentracím druhého posla cyklického guanosinmonofosfátu (*cGMP, cyclic guanosine monophosphate*), které mohou vést k vazodilataci, natriuréze a diuréze, zvýšení rychlosti glomerulární filtrace a průtok krve ledvinami, k inhibici uvolnění reninu a aldosteronu, snížení aktivity sympatiku a anti-hypertrofickým a anti-fibrotickým účinkům.

Valsartan inhibuje škodlivé kardiovaskulární a renální účinky angiotenzinu II selektivní blokádu AT1 receptoru a také inhibuje uvolnění aldosteronu závislé na angiotenzinu II. To zabraňuje trvalé aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému, která vedla k vazokonstrikci, renální retenci sodíku a tekutin, aktivaci buněčného růstu a proliferace a následně k maladaptivní kardiovaskulární přestavbě.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky kombinace sakubitřil/valsartan byly hodnoceny po podání jednorázové a opakovaných dávek zdravým subjektům a pacientům se srdečním selháním a jsou konzistentní se simultánní inhibicí neprilysinu a blokádu RAAS. V 7denní studii kontrolované valsartanem u pacientů se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) vedlo podávání kombinace sakubitřil/valsartan k počátečnímu zvýšení natriurézy, ke zvýšenému cGMP v moči a ke sníženým plazmatickým hladinám mid-regionálního pro-atriálního natriuretického peptidu (*MR-proANP, mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*) a N-terminálního pro-hormonu mozkového natriuretického peptidu (*NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*) v

porovnání s valsartanem. V 21denní studii u pacientů s HFrEF kombinace sakubitřil/valsartan významně zvyšovala ANP a cGMP v moči a cGMP v plazmě a snižoval plazmatický NT-proBNP, aldosteron a endotelin-1 v porovnání s výchozím stavem. Receptor AT1 byl také blokován, což bylo prokázáno zvýšenou plazmatickou aktivitou reninu a plazmatickými koncentracemi reninu. Ve studii PARADIGM-HF snižovala kombinace sakubitřil/valsartan plazmatický NT-proBNP a zvyšoval plazmatický BNP a cGMP v moči v porovnání s enalapřilem. Ve studii PANORAMA-HF bylo pozorováno snížení NT-proBNP ve 4. a 12. týdnu u kombinace sakubitřil/valsartan (40,2 % a 49,8 %) a u enalapřilu (18,0 % a 44,9 %) ve srovnání s výchozí hodnotou. Hodnoty NT-proBNP po dobu trvání studie dále klesaly se snížením o 65,1 % u kombinace sakubitřil/valsartan a o 61,6 % u enalapřilu v 52. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou. BNP není vhodný biomarker srdečního selhání u pacientů léčených kombinací sakubitřil/valsartan, protože BNP je substrátem neprilysinu (viz bod 4.4). NT-proBNP není substrátem neprilysinu, a proto je vhodnějším biomarkerem.

V podrobné QTc klinické studii u zdravých subjektů mužského pohlaví neměly jednorázové dávky 194 mg sakubitřilu/206 mg valsartanu a 583 mg sakubitřilu/617 mg valsartanu žádný účinek na srdeční repolarizaci.

Neprilysin je jeden z mnoha enzymů zapojený do odstranění amyloidu- β (A β) z mozku a mozkomíšního moku (*CSF, cerebrospinal fluid*). Podání 194 mg sakubitřilu/206 mg valsartanu jednou denně po dobu dvou týdnů zdravým subjektům bylo spojeno se zvýšením A β 1-38 v mozkomíšním moku v porovnání s placebem, nevyskytly se žádné změny v koncentracích A β 1-40 a 1-42 v mozkomíšním moku. Klinický význam tohoto nálezu není známý (viz bod 5.3).

Klinická účinnost a bezpečnost

Síly 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg jsou uváděny v některých publikacích jako 50, 100 nebo 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, pivotní studie fáze 3, byla mezinárodní, randomizovaná, dvojitě-zaslepená studie s 8 442 pacienty, která srovnávala kombinaci sakubitřil/valsartan s enalapřilem, oba přípravky byly podávány dospělým pacientům s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II-IV a sníženou ejekční frakcí (ejekční frakce levé komory [*LVEF, left ventricular ejection fraction*] ≤ 40 %, upravená později na ≤ 35 %) jako přidaná léčba k další léčbě srdečního selhání. Pacienti s STK < 100 mmHg, těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a těžkou poruchou funkce jater byli vyloučeni při screeningu, a proto nebyli prospektivně studováni.

Před účastí ve studii byli pacienti dobře léčení standardní léčbou, která zahrnovala ACE inhibitory/ARBs (> 99 %), beta-blokátory (94 %), antagonisty mineralokortikoidních receptorů (58 %) a diuretika (82 %). Medián délky následného sledování byl 27 měsíců a pacienti byli léčení až 4,3 roku.

U pacientů bylo požadováno ukončení jejich současné léčby ACE inhibitorem nebo ARB a vstup do následné jednoduše-zaslepené run-in periody, během které dostávali léčbu enalapřilem 10 mg dvakrát denně, následovaný jednoduše-zaslepenou léčbou kombinací sakubitřil/valsartan 100 mg dvakrát denně, která se zvyšovala na 200 mg dvakrát denně (viz bod 4.8 pro ukončení podávání během této periody). Poté byli randomizováni do dvojitě-zaslepené periody studie, během které dostávali buď kombinaci sakubitřil/valsartan 200 mg nebo enalapřil 10 mg dvakrát denně [kombinace sakubitřil/valsartan (n = 4 209), enalapřil (n = 4 233)].

Průměrný věk studované populace byl 64 let a 19 % bylo ve věku 75 let nebo více. Při randomizaci bylo 70 % pacientů třídy NYHA II, 24 % bylo třídy III a 0,7 % bylo třídy IV. Průměrná LVEF byla 29 % a bylo zde 963 (11,4 %) pacientů s výchozí LVEF > 35 % a ≤ 40 %.

Ve skupině s podáváním kombinace sakubitřil/valsartan zůstalo 76 % pacientů na cílové dávce 200 mg dvakrát denně na konci studie (průměrná denní dávka 375 mg). Ve skupině s enalapřilem

zůstalo 75 % pacientů na cílové dávce 10 mg dvakrát denně na konci studie (průměrná denní dávka 18,9 mg).

Kombinace sakubitril/valsartan byla superiorní vůči enalaprilu.

Kombinace sakubitril/valsartan zlepšila přežití s významným snížením celkové mortality o 2,8 % (kombinace sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativní snížení rizika bylo 16 % v porovnání s enalapilem (viz Tabulka 2).

Tabulka 2: Účinky léčby na celkovou mortalitu při mediánu sledování (follow-up) 27 měsíců

	Kombinace sakubitril/valsartan N=4,187 [#] n (%)	Enalapril N=4,212 [#] n (%)	Poměr rizik (95% CI)	Snížení relativního rizika	p-hodnota***
Sekundární cílový parametr					
Celková mortalita	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

***Jednostranná p-hodnota

[#] Úplný analyzovaný soubor

U pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitory ani ARB, nebo užívají nízké dávky těchto léčivých přípravků (ekvivalent < 10 mg enalaprilu denně), jsou zkušenosti omezené. U těchto pacientů mají být použity jiné přípravky obsahující kombinaci sakubitril/valsartan (viz také bod 4.2).

Pediatrická populace

Pro použití u pediatrických pacientů mají být použity jiné přípravky obsahující kombinaci sakubitril/valsartan.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan obsažený v kombinaci sakubitril/valsartan je více biologicky dostupný než valsartan v jiných lékových formách tablet na trhu; 26 mg, 51 mg a 103 mg valsartanu v kombinaci sakubitril/valsartan je ekvivalentní k 40 mg, 80 mg, resp. 160 mg valsartanu v jiných lékových formách tablet na trh.

Dospělá populace

Absorpce

Po perorálním podání se kombinace sakubitril/valsartan disociuje na valsartan a proléčivo sakubitril. Sakubitril je dále metabolizován na aktivní metabolit LBQ657. Tyto dosahují vrcholových plazmatických koncentrací za 2 hodiny, 1 hodinu, resp. 2 hodiny, v tomto pořadí. Perorální absolutní biologická dostupnost sakubitrilu a valsartanu se odhaduje na více než 60 % (sakubitril) a 23 % (valsartan).

Po podávání kombinace sakubitril/valsartan dvakrát denně je dosaženo ustáleného stavu hladin sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu do tří dnů. V ustáleném stavu se sakubitril a valsartan významně nekumulují, zatímco LBQ657 se kumuluje 1,6-násobně. Podání s jídlem nemělo klinicky významný vliv na systémové expozice sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu. Kombinace sakubitril/valsartan může být podávána s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Sakubitril, LBQ657 a valsartan jsou vysoce vázány na plazmatické proteiny (94-97 %). Na základě srovnání expozic v plazmě a mozkomíšním moku prochází LBQ657 hematoencefalickou bariérou v omezeném množství (0,28 %). Průměrný zdánlivý objem distribuce valsartanu a sakubitrilu byl 75 litrů, resp. 103 litrů.

Biotransformace

Sakubitril je rychle konvertován karboxylesterázami 1b a 1c na LBQ657, LBQ657 není dále ve významném rozsahu metabolizován. Valsartan je metabolizován minimálně, protože pouze asi 20 % dávky je přeměňováno na metabolity. V plazmě byl identifikován metabolit hydroxyly valsartanu v nízkých koncentracích (<10 %).

Protože metabolismus sakubitrilu a valsartanu, zprostředkovaný enzymem cytochromu CYP450 je minimální, neočekává se, že by současné podávání s léčivými přípravky, které ovlivňují enzymy cytochromu CYP450 ovlivňovalo farmakokinetiku.

Studie látkové výměny *in vitro* ukazují, že potenciál lékových interakcí zprostředkovaných CYP450 je malý, protože metabolismus kombinace sakubitril/valsartan pomocí enzymů CYP450 je omezený.

Kombinace sakubitril/valsartan neindukuje ani neinhibuje enzymy CYP450.

Eliminace

Po perorálním podání je 52-68 % sakubitrilu (primárně jako LBQ657) a přibližně 13 % valsartanu a jeho metabolitů vylučováno v moči, 37-48 % sakubitrilu (primárně jako LBQ657) a 86 % valsartanu a jeho metabolitů je vylučováno ve stolici.

Sakubitril, LBQ657 a valsartan jsou vylučovány z plazmy s průměrným poločasem eliminace ($T_{1/2}$) přibližně 1,43 hodiny (sakubitril), 11,48 hodiny (LBQ657) a 9,90 hodiny (valsartan).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu byla přibližně lineární při testovaném rozmezí dávek kombinace sakubitril/valsartan 24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu až 97 mg sakubitrilu/103 mg valsartanu.

Zvláštní populace

Starší

Expozice LBQ657 a valsartanu jsou zvýšeny u subjektů starších 65 let věku o 42 % (LBQ657) a 30 % (valsartan) v porovnání s mladšími subjekty.

Porucha funkce ledvin

Byl pozorován vzájemný vztah mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k LBQ657 u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin. Expozice LBQ657 u pacientů se středně těžkou ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a těžkou poruchou funkce ledvin ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) byla 1,4násobně a 2,2násobně vyšší v porovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), největší skupinou pacientů zařazených ve studii PARADIGM-HF. Expozice valsartanu byla podobná u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin. Nebyly provedeny žádné studie u pacientů podstupujících dialýzu. LBQ657 a valsartan jsou ale vysoce vázané na plazmatické proteiny, a proto je nepravděpodobné, že by byly účinně odstraněny dialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se expozice sakubitrilu zvýšila 1,5násobně resp. 3,4 násobně, expozice LBQ657 se zvýšila 1,5násobně, resp. 1,9násobně a expozice valsartanu se zvýšila 1,2násobně, resp. 2,1násobně, v uvedeném pořadí v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Avšak u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se expozice volných koncentrací LBQ657 zvýšily o 1,47násobek a 3,08násobek, v uvedeném pořadí, a expozice volných koncentrací valsartanu se zvýšily o 1,09násobek, resp. 2,20násobek, v porovnání se zdravými subjekty. Kombinace sakubitril/valsartan nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou (viz body 4.3 a 4.4).

Vliv pohlaví

Farmakokinetiky kombinace sakubitril/valsartan (sakubitril, LBQ657 a valsartan) jsou podobné mezi subjekty mužského a ženského pohlaví.

Pediatrická populace

Farmakokinetika kombinace sakubitril/valsartan byla hodnocena u pediatrických pacientů se srdečním selháním ve věku 1 měsíc až <1 rok a 1 rok až <18 let a ukázala, že farmakokinetický profil kombinace sakubitril/valsartan u pediatrických a dospělých pacientů je podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje (včetně studií s komponentami sakubitril a valsartan a/nebo kombinací sakubitril/valsartan) získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a fertility neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Fertilita, reprodukce a vývoj

Léčba kombinací sakubitril/valsartan během organogeneze měla za následek zvýšenou embryofetální letalitu u potkanů v dávkách ≥ 49 mg sakubitrilu/51 mg valsartanu/kg/den ($\leq 0,72$ násobek maximální doporučené dávky pro člověka [MRHD, *maximum recommended human dose*] na základě AUC) a u králíků v dávkách $\geq 4,9$ mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/den (2násobek MRHD na základě AUC valsartanu a 0,03násobek MRHD na základě AUC LBQ657). Přípravek je teratogenní na základě nízkého výskytu fetálního hydrocefalu (spojeného s dávkami toxickými pro matku), který byl pozorován u králíků při dávce kombinace sakubitril/valsartan $\geq 4,9$ mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/den. Kardiovaskulární abnormality (hlavně kardiomegalie) byly pozorovány u plodů králíků při dávce netoxické pro matku (1,46 mg sakubitrilu/1,54 mg valsartanu/kg/den). Mírné zvýšení u dvou fetálních skeletálních změn (deformace části kosti hrudní před srůstem, oboustranná osifikace části kosti hrudní před srůstem) bylo pozorováno u králíků při dávce kombinace sakubitril/valsartan 4,9 mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/den. Nežádoucí embryofetální účinky kombinace sakubitril/valsartan jsou připisovány antagonistické aktivitě na receptory pro angiotenzin (viz bod 4.6).

Léčba sakubitrilem během organogeneze vedla k embryofetální letalitě a embryo-fetální toxicitě (snížená fetální tělesná hmotnost a malformace skeletu) u králíků v dávkách spojených s mateřskou toxicitou (500 mg/kg/den; 5,7násobek MRHD na základě AUC LBQ657). Při dávkách > 50 mg/kg/den bylo pozorováno mírné celkové zpoždění v osifikaci. Tento nálezn se nepovažuje za nepříznivý. Nebyl pozorován žádný důkaz embryofetální toxicity ani teratogenity u potkanů léčených sakubitrilem. Embryofetální dávka bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL, *no-observed adverse effect level*) pro sakubitril byla alespoň 750 mg/kg/den u potkanů a 200 mg/kg/den u králíků (2,2násobek MRHD na základě AUC LBQ657).

Prenatální a postnatální vývojové studie u potkanů prováděné se sakubitrilem ve vysokých dávkách až do 750 mg/kg/den (2,2násobek MRHD na základě AUC) a s valsartanem v dávkách až do 600 mg/kg/den (0,86násobek MRHD na základě AUC) ukazují, že léčba kombinací sakubitril/valsartan během organogeneze, gestace a laktace může ovlivnit vývoj a přežití plodu.

Ostatní preklinické nálezy

Kombinace sakubitril/valsartan

Účinky kombinace sakubitril/valsartan na koncentrace amyloidu- β v mozkomíšním moku a mozkové tkáni byly hodnoceny u mladých makaků jávských (2-4 roky), léčených kombinací sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu/kg/den) po dobu dvou týdnů. V této studii byla clearance amyloidu- β v mozkomíšním moku u makaků snížena, byly zvýšené hladiny A β 1-40, 1-42 a 1-38 v mozkomíšním moku, nevyskytlo se odpovídající zvýšení hladin amyloidu- β v mozku. Zvýšení A β 1-40 a 1-42 v mozkomíšním moku nebyla pozorována ve dvoutýdenní studii u člověka – u zdravých dobrovolníků (viz bod 5.1). Navíc, v toxikologické studii u makaků jávských

lčených kombinací sakubitril/valsartan v dávkách 146 mg sakubitrilu/154 mg valsartanu/kg/den po dobu 39 týdnů nebyl důkaz přítomnosti amyloidových plaků v mozku. V této studii však nebyl obsah amyloidu měřen kvantitativně.

Sakubitril

U juvenilních potkanů lčených sakubitrilem (postnatální dny 7 až 70) se objevilo snížení vývoje kostní hmoty a prodloužení kostí odpovídající věku při přibližně 2násobné AUC a expozici aktivnímu metabolitu sakubitrilu, LBQ657, a to na základě pediatrické klinické dávky kombinace sakubitril/valsartan 3,1 mg/kg dvakrát denně. Mechanismus těchto nálezů u nedospělých potkanů a následně jejich význam pro pediatrickou populaci není znám. Studie u dospělých potkanů ukázala pouze minimální přechodný inhibiční vliv na kostní minerální densitu, ale ne na žádné jiné parametry týkající se kostního růstu, naznačující žádný relevantní vliv sakubitrilu na kosti u dospělé pacientské populace za normálních podmínek. Ačkoli mírný přechodný zásah sakubitrilu do časně fáze hojení fraktury u dospělých nemůže být vyloučen. Klinické údaje u pediatrických pacientů (studie PANORAMA-HF) neprokázaly, že by kombinace sakubitril/valsartan měl vliv na tělesnou hmotnost, výšku, obvod hlavy a četnost zlomenin. Ve studii nebyla měřena hustota kostí. Dlouhodobé údaje týkající se pediatrických pacientů (PANORAMA-HF OLE) neprokázaly žádné nežádoucí účinky sakubitrilu/valsartanu u (kostního) růstu nebo četnosti zlomenin.

Valsartan

U juvenilních potkanů lčených valsartanem (postnatální dny 7 až 70) vedly dávky tak nízké jako 1 mg/kg/den k trvalým nevratným změnám ledvin sestávajícím z tubulární nefropatie (občas doprovázené tubulární epiteliální nekrózou) a dilatace pánvičky. Tyto změny ledvin reprezentují očekávaný nadsazený farmakologický účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorů typu I pro angiotenzin II; tyto účinky jsou pozorovány, pokud jsou potkani lčeni během prvních 13 dní života. Tato perioda se shoduje s 36 týdny gestace u člověka, což by mohlo být příležitostně prodlouženo na 44 týdnů po početí u člověka. Funkční renální zrání je u člověka probíhající proces během prvního roku života. V důsledku toho nelze vyloučit klinický význam u pediatrických pacientů mladších 1 roku, zatímco preklinické údaje nenaznačují bezpečnostní riziko u pediatrických pacientů starších než 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulósa
Částečně substituovaná hyprolósa
Krosopovidon typ A a B
Mastek
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Sakubitril/Valsartan Polpharma 24 mg/26

mg potahované tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý
Makrogol
Mastek

Sakubitril/Valsartan Polpharma 49 mg/51 mg potahované tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý
Makrogol

Mastek
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Sacubitril/Valsartan Polpharma 97 mg/103 mg potahované tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý

Makrogol

Mastek

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al blistry

Sacubitril/Valsartan Polpharma 24 mg/26 mg potahované tablety

Blistrové balení obsahující 14, 20, 28, 56 nebo 196 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet.

Sacubitril/Valsartan Polpharma 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg potahované tablety

Blistrové balení obsahující 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Sacubitril/Valsartan Polpharma 24 mg/26 mg potahované tablety: 41/507/23-C
Sacubitril/Valsartan Polpharma 49 mg/51 mg potahované tablety: 41/508/23-C
Sacubitril/Valsartan Polpharma 97 mg/103 mg potahované tablety: 41/509/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 2. 2026

DATUM REVIZE TEXTU

12. 2. 2026