

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Culbista, 24 mg + 26 mg, tabletki powlekane
Culbista, 49 mg + 51 mg, tabletki powlekane
Culbista, 97 mg + 103 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Culbista, 24 mg + 26 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera sakubitryl sodowy i walsartan disodowy, co odpowiada 24,3 mg sakubitrylu i 25,7 mg walsartanu.

Culbista, 49 mg + 51 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera sakubitryl sodowy i walsartan disodowy, co odpowiada 48,6 mg sakubitrylu i 51,4 mg walsartanu.

Culbista, 97 mg + 103 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera sakubitryl sodowy i walsartan disodowy, co odpowiada 97,2 mg sakubitrylu i 102,8 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Culbista, 24 mg + 26 mg, tabletki powlekane

Biała, obustronnie wypukła, owalna tabletki powlekana, z wytłoczonym napisem „S7V” po jednej stronie i „L1” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki: 13 mm x 5 mm.

Culbista, 49 mg + 51 mg, tabletki powlekane

Różowa, obustronnie wypukła, owalna tabletki powlekana, z wytłoczonym napisem „S7V” po jednej stronie i „M2” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki: 12 mm x 5 mm.

Culbista, 97 mg + 103 mg, tabletki powlekane

Różowa, obustronnie wypukła, owalna tabletki powlekana, z wytłoczonym napisem „S7V” po jednej stronie i „H3” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary tabletki: 16 mm x 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Niewydolność serca u dorosłych

Produkt leczniczy Culbista jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Uwagi ogólne

Nie należy podawać produktu leczniczego Culbista jednocześnie z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme*, ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin II receptor blocker*, ARB)). Nie wolno rozpoczynać podawania produktu leczniczego Culbista przez co najmniej 36 godzin od przerwania leczenia inhibitorem ACE (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5) ze względu na potencjalne ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas jednoczesnego leczenia inhibitorem ACE.

Walsartan zawarty w produkcie leczniczym Culbista ma większą biodostępność niż walsartan zawarty w innych produktach leczniczych dostępnych w obrocie w postaci tabletek (patrz punkt 5.2).

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze.

Niewydolność serca u dorosłych

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się wyłącznie do pacjentów, którzy przyjmowali inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistę receptora angiotensyny II (ARB) w dawce równoważnej >10 mg enalaprylu na dobę przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Culbista. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Culbista to jedna tabletki 49 mg + 51 mg podawana dwa razy na dobę. Po 2-4 tygodniach dawkę tę należy podwoić do dawki docelowej, czyli jednej tabletki 97 mg + 103 mg podawanej dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta (patrz punkt 5.1). Zalecana dawka początkowa jest inna w sytuacjach opisanych poniżej, w których należy stosować inne produkty zawierające sakubitryl + walsartan.

Jeśli u pacjenta wystąpią problemy z tolerancją leku (skurczowe ciśnienie krwi [ang. *systolic blood pressure*, SBP]) ≤ 95 mmHg, objawy niedociśnienia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek), zaleca się dostosowanie jednocześnie podawanych leków, czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu leczniczego Culbista (patrz punkt 4.4).

W badaniu PARADIGM-HF sakubitryl + walsartan był podawany jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca, zamiast inhibitora ACE lub innego ARB (patrz punkt 5.1). Doświadczenie u pacjentów nieprzyjmujących obecnie inhibitora ACE lub ARB lub przyjmujących małe dawki tych produktów leczniczych (ekwiwalent <10 mg enalaprylu na dobę) jest ograniczone. U tych pacjentów należy stosować inne produkty zawierające sakubitryl + walsartan.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Culbista u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy $>5,4$ mmol/l lub z SBP <100 mmHg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z SBP ≥ 100 do 110 mmHg należy stosować inne produkty zawierające sakubitryl + walsartan.

Niewydolność serca u dzieci i młodzieży

U dzieci i młodzieży należy stosować inne produkty zawierające sakubitryl + walsartan.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dawkę leku należy dostosować do stanu czynnościowego nerek.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy stosować inne produkty zawierające sakubitryl + walsartan.

Brak jest doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Culbista u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego stosowanie produktu leczniczego Culbista w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki, gdy produkt leczniczy Culbista jest podawany pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A w skali Child-Pugh).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy stosować inne produkty zawierające sakubitryl + walsartan.

Produkt leczniczy Culbista jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową lub cholestazą (stopnia C w skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Culbista może być podawany z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać popijając szklanką wody. Nie zaleca się dzielenia i kruszenia tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE (patrz punkty 4.4 i 4.5). Produktu leczniczego Culbista nie wolno stosować do 36 godzin od zakończenia terapii inhibitorem ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE lub ARB (patrz punkt 4.4).
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza (patrz punkt 4.2).
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

- Leczenie skojarzone sakubitrylu + walsartanu z inhibitorem ACE jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia sakubitrylem + walsartanem do 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki inhibitora ACE. Po przerwaniu stosowania sakubitrylu + walsartanu nie wolno rozpoczynać leczenia inhibitorem ACE do 36 godzin od zażycia ostatniej dawki sakubitrylu + walsartanu (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).
- Nie zaleca się leczenia skojarzonego sakubitrylem + walsartanem z bezpośrednimi inhibitorami reniny, takimi jak aliskiren (patrz punkt 4.5). Leczenie skojarzone sakubitrylem + walsartanem z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.3 i 4.5).
- Produkt leczniczy Culbista zawiera walsartan i dlatego nie należy go stosować jednocześnie z innym produktem zawierającym ARB (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Niedociśnienie

Nie należy rozpoczynać leczenia do chwili, gdy SBP wyniesie $\geq 100 \text{ mmHg}$ dla pacjentów dorosłych lub

≥5. percentyla SBP w przypadku dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono badań u pacjentów z SBP poniżej tych wartości (patrz punkt 5.1). U pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów w wieku ≥65 lat, pacjentów z chorobami nerek i pacjentów z małym SBP (<112 mmHg). Rozpoczynając leczenie lub podczas zwiększania dawki sakubitrylu + walsartanu należy rutynowo monitorować ciśnienie krwi. Jeśli wystąpi niedociśnienie, zaleca się tymczasowe stopniowe zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania sakubitrylu + walsartanu (patrz punkt 4.2). Należy rozważyć dostosowanie dawki leków moczopędnych, jednocześnie podawanych leków przeciwnadciśnieniowych oraz leczenie innych przyczyn niedociśnienia (np. hipowolemii). Wystąpienie objawowego niedociśnienia jest bardziej prawdopodobne u pacjentów odwodnionych, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z ograniczoną podażą soli, biegunki lub wymiotów. Przed rozpoczęciem leczenia sakubitrylem + walsartanem należy skorygować niedobór sodu i (lub) płynów, jednak podejmując działania korygujące należy wziąć pod uwagę ryzyko przewodnictwa.

Zaburzenia czynności nerek

Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe (patrz punkt 4.2). Doświadczenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony GFR <30 ml/min/1,73m²) jest bardzo ograniczone i tacy pacjenci mogą podlegać największemu ryzyku niedociśnienia (patrz punkt 4.2). Brak jest doświadczenia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i stosowanie sakubitrylu + walsartanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Pogorszenie czynności nerek

Stosowanie sakubitrylu + walsartanu może być związane z pogorszeniem czynności nerek. Ryzyko to może być dodatkowo zwiększone w przypadku odwodnienia lub jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki u pacjentów, u których wystąpi klinicznie istotne pogorszenie czynności nerek.

Hiperkaliemia

Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi >5,4 mmol/l u dorosłych pacjentów i >5,3 mmol/l u dzieci i młodzieży. Stosowanie sakubitrylu + walsartanu może być związane ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii, chociaż może również wystąpić hipokaliemia (patrz punkt 4.8). Zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak zaburzenia czynności nerek, cukrzyca lub hipoaldosteronizm, oraz u pacjentów stosujących dietę bogatą w potas lub u pacjentów przyjmujących antagonistów receptora mineralokortykoidowego (patrz punkt 4.2). Jeśli u pacjentów wystąpi klinicznie istotna hiperkaliemia, zaleca się dostosowanie jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych lub tymczasowe stopniowe zmniejszenie dawek bądź przerwanie podawania leku. Jeśli stężenie potasu w surowicy wyniesie >5,4 mmol/l, należy rozważyć przerwanie podawania leku.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego. Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie sakubitrylu + walsartanu i rozpocząć odpowiednie leczenie oraz monitorowanie pacjenta, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Nie wolno wznowiać podawania leku. W przypadkach potwierdzonego obrzęku naczynioruchowego z obrzmieniem ograniczonym do twarzy i warg, stan ten na ogół ustępował bez leczenia, chociaż podanie leków antyhistaminowych łagodziło objawy.

Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem krtani może zagrażać życiu. Gdy obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani, które mogą spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy szybko zastosować odpowiednie leczenie, np. podanie roztworu adrenaliny w stężeniu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) i

(lub) odpowiednie postępowanie udrażniające drogi oddechowe.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie nie uczestniczyli w badaniach. Z uwagi na możliwość zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania sakubitrylu + walsartanu u tych pacjentów. Sakubitryl + walsartan jest przeciwwskazany u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie związanym z wcześniejszym stosowaniem inhibitora ACE lub ARB bądź u pacjentów z dziedzicznym lub idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowym (patrz punkt 4.3).

Pacjenci rasy czarnej są bardziej podatni na wystąpienie obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II (w tym walsartanem) zgłaszano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po odstawieniu antagonistów receptora angiotensyny II. W przypadku rozpoznania obrzęku naczynioruchowego jelit należy przerwać stosowanie sakubitrylu + walsartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej

Sakubitryl + walsartan może zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym lub jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej i zaleca się kontrolę czynności nerek.

Pacjenci w IV klasie czynnościowej wg NYHA (ang. *New York Heart Association*)

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie sakubitrylem + walsartanem u pacjentów w IV klasie czynnościowej wg NYHA ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne w tej grupie.

Peptyd natriuretyczny typu B (BNP)

BNP nie jest właściwym biomarkerem niewydolności serca u pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem, ponieważ jest on substratem neprylizyny (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B w skali Child-Pugh) lub z wartościami AspAT/AlAT powyżej dwukrotności górnej granicy normy jest ograniczone. U tych pacjentów ekspozycja na lek może być zwiększona, a bezpieczeństwo stosowania nie zostało ustalone. Dlatego zaleca się ostrożność podając lek tym pacjentom (patrz punkt 4.2 i 5.2). Sakubitryl + walsartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową lub cholestazą (stopnia C w skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia psychiczne

Ze stosowaniem sakubitrylu + walsartanu wiązało się występowanie zdarzeń niepożądanych ze strony OUN, takich jak: omamy, paranoja i zaburzenia snu, które występowały w kontekście zaburzeń psychiatrycznych. Jeśli u pacjenta wystąpią takie zdarzenia, należy rozważyć przerwanie leczenia sakubitrylem + walsartanem.

Sód

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 97 mg + 103 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje skutkujące przeciwwskazaniem do stosowania

Inhibitory ACE

Jednoczesne stosowanie sakubitrylu + walsartanu i inhibitorów ACE jest przeciwwskazane, ponieważ jednoczesne zahamowanie neprylizyny (NEP) i ACE może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia sakubitrylem + walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki inhibitora ACE. Nie wolno rozpoczynać leczenia inhibitorem ACE wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu + walsartanu (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Aliskiren

Jednoczesne stosowanie sakubitrylu + walsartanu i produktów zawierających aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3). Leczenie skojarzone sakubitrylem + walsartanem z bezpośrednimi inhibitorami reniny, takimi jak aliskiren nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Skojarzenie sakubitrylu + walsartanu z aliskirenem może być związane z większą częstością występowania takich zdarzeń niepożądanych jak niedociśnienie, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Interakcje powodujące, że leczenie skojarzone jest niezalecane

Sakubitryl + walsartan zawiera walsartan i dlatego nie należy go stosować jednocześnie z innymi produktami zawierającymi ARB (patrz punkt 4.4).

Interakcje wymagające środków ostrożności

Substraty OATP1B1 i OATP1B3, np. statyny

Dane *in vitro* wskazują, że sakubitryl hamuje transportery OATP1B1 i OATP1B3. Sakubitryl + walsartan może zatem zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty OATP1B1 i OATP1B3, takie jak statyny.

Jednoczesne podawanie sakubitrylu + walsartanu zwiększało C_{max} atorwastatyny i jej metabolitów nawet 2-krotnie, a w przypadku AUC wzrost ten był nawet 1,3-krotny. Dlatego należy zachować ostrożność podając sakubitryl + walsartan jednocześnie ze statynami. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego podawania symwastatyny i sakubitrylu + walsartanu.

Inhibitory PDE5, w tym sildenafil

Przyjęcie pojedynczej dawki sildenafilu w stanie stabilnego wysycenia sakubitrylu + walsartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było związane z istotnie większym obniżeniem ciśnienia krwi w porównaniu z monoterapią sakubitrylem + walsartanem. Dlatego należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie sildenafilem lub innym inhibitorem PDE5 u pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem.

Potas

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (triamterenu, amiloridu), antagonistów receptora mineralokortykoidowego (np. spironolaktonu, eplerenonu), suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych leków (takich jak heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy oraz do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. W przypadku jednoczesnego stosowania sakubitrylu + walsartanu z tymi środkami zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy -2 (COX-2) U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów odwodnionych (w tym osób przyjmujących leki moczopędne) lub pacjentów z obniżoną czynnością nerek jednoczesne stosowanie sakubitrylu + walsartanu i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek. Dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek podczas rozpoczynania lub modyfikacji leczenia u pacjentów stosujących sakubitryl + walsartan jednocześnie z NLPZ (patrz punkt 4.4).

Lit

Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym sakubitrylem/walsartanem. Dlatego nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego, ryzyko toksyczności litu może się zwiększyć.

Furosemid

Jednoczesne podawanie sakubitrylu + walsartanu i furosemidu nie miało wpływu na farmakokinetykę sakubitrylu + walsartanu, ale zmniejszało wartości C_{max} i AUC furosemidu odpowiednio o 50% i 28%. O ile nie obserwowano istotnych zmian w objętości moczu, wydalanie sodu z moczem było zmniejszone po 4 godzinach i 24 godzinach od jednoczesnego podania.

Przeciętna dawka dobową furosemidu nie była zmieniana od dawki wyjściowej do końca badania PARADIGM-HF u pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem.

Azotany, np. nitrogliceryna

Nie zaobserwowano interakcji pomiędzy sakubitrylem + walsartanem a dożylnie podawaną nitrogliceryną w odniesieniu do obniżania ciśnienia krwi.

Jednoczesne podawanie nitrogliceryny i sakubitrylu + walsartanu było związane z różnicą w częstości akcji serca pomiędzy grupami leczenia wynoszącą 5 uderzeń na minutę w porównaniu z monoterapią nitrogliceryną. Podobny wpływ na częstość akcji serca może wystąpić, gdy sakubitryl + walsartan jest podawany jednocześnie z azotanami w postaci podjęzykowej, doustnej lub przezskórnej. Na ogół nie ma konieczności dostosowania dawki.

Transportery OATP i MRP2

Aktywne metabolity sakubitrylu (LBQ657) i walsartanu są substratami OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; walsartan jest także substratem MRP2. Dlatego jednoczesne podawanie sakubitrylu + walsartanu i inhibitorów OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (np. ryfampicyny, cyklosporyny), OAT1 (np. tenofowiru, cydofowiru) lub MRP2 (np. rytonawiru) może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na LBQ657 lub walsartan. Należy zachować należyłą ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego leczenia takimi produktami leczniczymi.

Metformina

Jednoczesne podawanie sakubitrylu + walsartanu z metforminą powodowało zmniejszenie zarówno C_{max} , jak i AUC metforminy o 23%. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Dlatego rozpoczynając leczenie sakubitrylem + walsartanem u pacjentów otrzymujących metforminę należy ocenić stan kliniczny pacjentów.

Brak istotnych interakcji

Nie zaobserwowano klinicznie istotnej interakcji podczas jednoczesnego podawania sakubitrylu + walsartanu z digoksyną, warfaryną, hydrochlorotiazylem, amlodypiną, omeprazolem, karwedilolem lub skojarzeniem lewonorgestrelu z etynyloestradiolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie sakubitrylu + walsartanu nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Walsartan

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działań teratogennych po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z podaniem ARB, podobne ryzyko może występować w tej grupie produktów leczniczych. Jeśli ciągle leczenie ARB nie jest niezbędne, pacjentki planujące ciążę powinny przejść na leczenie

innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie ARB należy natychmiast przerwać i w razie konieczności rozpocząć alternatywną terapię. Wiadomo, że narażenie na ARB w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczne działanie na płód (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne działania u noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemię).

W przypadku narażenia na ARB od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały ARB należy uważnie obserwować w celu wykrycia niedociśnienia (patrz punkt 4.3).

Sakubitryl

Brak jest danych dotyczących stosowania sakubitrylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Sakubitryl + walsartan

Brak jest danych dotyczących stosowania sakubitrylu + walsartanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, którym podawano sakubitryl + walsartan wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Z ograniczonych danych wynika, że sakubitryl i jego aktywny metabolit LBQ657 przenikają do ludzkiego mleka w bardzo małych ilościach, przy czym szacowana względna dawka dla niemowląt wynosi 0,01% dla sakubitrylu i 0,46% dla aktywnego metabolitu LBQ657, po podaniu sakubitrylu + walsartanu kobietom karmiącym piersią w dawce 24 mg + 26 mg dwa razy na dobę. Według tych samych danych stężenie walsartanu znajdowało się poniżej granicy wykrywalności. Brak wystarczających informacji na temat wpływu sakubitrylu + walsartanu na noworodki/niemowlęta. Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u noworodków/niemowląt karmionych piersią, stosowanie produktu leczniczego Culbista nie jest zalecane u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu sakubitrylu + walsartanu na płodność człowieka. Nie wykazano zaburzeń płodności w badaniach z tym lekiem na samcach i samicach szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sakubitryl + walsartan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dorosłych podczas leczenia sakubitrylem + walsartanem były: niedociśnienie (17,6%), hiperkaliemia (11,6%) i zaburzenia czynności nerek (10,1%) (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego (0,5%) (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów, a następnie według częstości występowania, przy czym najczęstsze działania są wymienione jako pierwsze, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Terminologia zalecana	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia*	Bardzo często
	Hipokaliemia	Często
	Hipoglikemia	Często
	Hiponatremia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Omamy**	Rzadko
	Zaburzenia snu	Rzadko
	Paranoja	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
	Ból głowy	Często
	Omdlenia	Często
	Ortostatyczne zawroty głowy	Niezbyt często
	Drgawki kloniczne mięśni	Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie*	Bardzo często
	Hipotonia ortostatyczna	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Nudności	Często
	Zapalenie żołądka	Często
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy*	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek*	Bardzo często
	Niewydolność nerek (niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek)	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Często
	Oslabienie	Często

*Patrz opis wybranych działań niepożądanych.

** W tym omamy słuchowe i wzrokowe.

Opis wybranych działań niepożądanych

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego. W badaniu PARADIGM-HF obrzęk naczynioruchowy zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem w porównaniu z 0,2% pacjentów leczonych enalaprylem. Większą częstość występowania obrzęku naczynioruchowego zgłaszano u pacjentów rasy czarnej leczonych sakubitrylem + walsartanem (2,4%) i enalaprylem (0,5%) (patrz punkt 4.4).

Hiperkaliemia i stężenie potasu w surowicy

W badaniu PARADIGM-HF hiperkaliemię i stężenia potasu w surowicy >5,4 mmol/l zgłaszano odpowiednio u 11,6% i 19,7% pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem oraz u 14,0% i 21,1%

pacjentów leczonych enalaprylem.

Ciśnienie krwi

W badaniu PARADIGM-HF niedociśnienie i klinicznie istotne niskie skurczowe ciśnienie krwi (<90 mmHg oraz spadek o >20 mmHg względem wartości wyjściowych) zgłaszano odpowiednio u 17,6% i 4,76% pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem w porównaniu z 11,9% i 2,67% pacjentów leczonych enalaprylem.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu PARADIGM-HF zaburzenia czynności nerek były zgłaszane u 10,1% pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem i 11,5% pacjentów leczonych enalaprylem.

Dzieci i młodzież

W badaniu PANORAMA-HF bezpieczeństwo stosowania sakubitrylu + walsartanu oceniano w randomizowanym, 52-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, obejmującym 375 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z niewydolnością serca (HF) w wieku od 1 miesiąca do <18 lat, w porównaniu z enalaprylem. 215 pacjentów, którzy zakwalifikowali się do długoterminowego, otwartego badania rozszerzonego (PANORAMA-HF OLE), było leczonych przez okres wynoszący średnio 2,5 roku, przez maksymalnie 4,5 roku. Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w obu badaniach był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do <1 roku były ograniczone.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. U zdrowych ochotników badano podanie produktu leczniczego Culbista w pojedynczej dawce 583 mg sakubitrylu + 617 mg walsartanu oraz w dawkach wielokrotnych wynoszących 437 mg sakubitrylu + 463 mg walsartanu (14 dni) i były one dobrze tolerowane.

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie, z uwagi na obniżenie ciśnienia krwi wywołane działaniem sakubitrylu + walsartanu. Należy zastosować leczenie objawowe.

Ten produkt leczniczy prawdopodobnie nie jest usuwany z organizmu podczas hemodializy z powodu wysokiego stopnia wiązania z białkami (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, inne mieszaniny, kod ATC: C09DX04

Mechanizm działania

Sakubitryl + walsartan charakteryzuje się mechanizmem działania właściwym dla antagonisty receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny poprzez jednoczesne hamowanie neprylizyny (obojętnej endopeptydazy; NEP) za pośrednictwem LBQ657, aktywnego metabolitu proleku sakubitrylu oraz poprzez blokowanie receptora angiotensyny II typu 1 (AT1) przez walsartan. Komplementarne korzyści dla układu sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem sakubitrylu + walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca przypisuje się zwiększeniu stężenia peptydów rozkładanych przez neprylizynę, takich jak peptydy natriuretyczne (NP), przez LBQ657 i jednoczesnemu zahamowaniu działania angiotensyny II przez walsartan. Działanie NP polega na aktywacji związanych z błoną receptorów sprzężonych z cykłązą guanylową, co skutkuje zwiększeniem stężenia przekaźnika II rzędu, cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co może prowadzić do rozszerzenia naczyń, wydalenia sodu z moczem i diurezy, zwiększenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego i przepływu krwi przez nerki, zahamowania uwalniania reniny i aldosteronu, zmniejszenia aktywności układu współczulnego oraz działań zapobiegających przerostowi i włóknieniu.

Walsartan hamuje niekorzystne działanie angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy i nerki poprzez selektywną blokadę receptora AT1, a także hamuje uwalnianie aldosteronu zależne od angiotensyny II. Zapobiega to długotrwałej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, która mogłaby spowodować zwężenie naczyń, zatrzymanie sodu i płynów przez nerki, aktywację wzrostu i proliferacji komórek, a w konsekwencji nieprawidłową przebudowę układu sercowo-naczyniowego.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne sakubitrylu + walsartanu było oceniane po podaniu pojedynczej dawki leku i dawek wielokrotnych osobom zdrowym i pacjentom z niewydolnością serca, i odpowiada ono jednoczesnemu zahamowaniu neprylizyny i blokadzie układu RAA. W 7-dniowym badaniu kontrolowanym walsartanem u pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) podanie sakubitrylu + walsartanu spowodowało początkowe nasilenie natriurezy, zwiększenie stężenia cGMP w moczu oraz zmniejszenie osoczowego stężenia środkowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu A (MR-proANP) i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) w porównaniu z walsartanem. W 21-dniowym badaniu z udziałem pacjentów z HFrEF sakubitryl + walsartan znamienne zwiększał stężenie ANP i cGMP w moczu oraz stężenie cGMP w osoczu, a także zmniejszał osoczowe stężenia NT-proBNP, aldosteronu i endoteliny-1 w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Również receptor AT1 był blokowany, o czym świadczyło zwiększenie aktywności reniny w osoczu i zwiększenie stężenia reniny w osoczu. W badaniu PARADIGM-HF sakubitryl + walsartan w porównaniu z enalaprylem, zmniejszał stężenie NT-proBNP w osoczu, natomiast zwiększał stężenie BNP w osoczu i stężenie cGMP w moczu. W badaniu PANORAMA-HF zaobserwowano zmniejszenie NT-proBNP w tygodniach 4. i 12. dla sakubitrylu + walsartanu (40,2% i 49,8%) i enalaprylu (18,0% i 44,9%) w porównaniu z wartością wyjściową. Poziomy NT-proBNP nadal spadał w trakcie trwania badania, osiągając zmniejszenie o 65,1% dla sakubitrylu + walsartanu i 61,6% dla enalaprylu w tygodniu 52. w porównaniu z wartością wyjściową. BNP nie jest właściwym biomarkerem niewydolności serca u pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem, ponieważ BNP jest substratem neprylizyny (patrz punkt 4.4). NT-proBNP nie jest substratem neprylizyny i dlatego jest bardziej odpowiednim biomarkerem.

W szczegółowym badaniu klinicznym poświęconym QTc, przeprowadzonym z udziałem zdrowych mężczyzn, pojedyncze dawki sakubitrylu + walsartanu w wysokości 194 mg sakubitrylu + 206 mg walsartanu i 583 mg sakubitrylu + 617 mg walsartanu nie miały wpływu na repolaryzację serca.

Neprylizyna jest jednym z licznych enzymów uczestniczących w klirensie amyloidu- β (A β) w mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF). Podawanie zdrowym ochotnikom sakubitrylu + walsartanu w

dawce 194 mg sakubitrylu + 206 mg walsartanu raz na dobę przez dwa tygodnie wiązało się ze zwiększeniem stężenia Aβ1-38 w CSF w porównaniu z placebo; nie odnotowano zmian w stężeniach Aβ1-40 i 1-42 w CSF. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane (patrz punkt 5.3).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W niektórych publikacjach dawki 24 mg + 26 mg, 49 mg + 51 mg i 97 mg + 103 mg określano odpowiednio jako dawki 50, 100 i 200 mg.

Badanie PARADIGM-HF

Badanie PARADIGM-HF, kluczowe badanie fazy 3, było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem z udziałem 8 442 pacjentów, porównującym sakubitryl + walsartan z enalaprylem. Leki te podawano dorosłym pacjentom z przewlekłą niewydolnością serca stopnia II-IV wg klasyfikacji NYHA i zmniejszoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF] $\leq 40\%$, później zmieniona na $\leq 35\%$), oprócz innych leków stosowanych w niewydolności serca. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy stanowił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF). Pacjenci z SBP < 100 mmHg, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zostali wykluczeni podczas kwalifikacji i dlatego ich dane nie były badane prospektywnie.

W okresie przed badaniem, pacjenci otrzymywali właściwe leczenie standardowymi lekami, do których należały inhibitory ACE /ARB ($> 99\%$), leki beta-adrenolityczne (94%), antagoniści receptora mineralokortykoidowego (58%) i diuretyki (82%). Mediana czasu obserwacji wyniosła 27 miesięcy, a pacjenci byli leczeni przez okres do 4,3 roku.

Przed rozpoczęciem sekwencyjnego, pojedynczo zaślepiętego okresu wstępnego, pacjentom odstawiono inhibitor ACE lub ARB. W okresie wstępnym badania, pacjenci otrzymywali leczenie enalaprylem w dawce 10 mg dwa razy na dobę, a następnie rozpoczynali pojedynczo zaślepięte leczenie sakubitrylem + walsartanem w dawce 100 mg dwa razy na dobę, którą zwiększano do 200 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8, w którym podano informacje o przypadkach przerwania leczenia w tym okresie). Następnie pacjenci zostali zrandomizowani do podwójnie zaślepiętego okresu badania, w którym otrzymywali sakubitryl + walsartan w dawce 200 mg lub enalapryl w dawce 10 mg dwa razy na dobę [sakubitryl + walsartan (n=4 209); enalapryl (n=4 233)].

Średni wiek badanej populacji wyniósł 64 lata, a 19% pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. W chwili randomizacji 70% pacjentów zakwalifikowano do stopnia II wg klasyfikacji NYHA, 24% do stopnia III, a 0,7% do stopnia IV. Średnia wartość LVEF wyniosła 29%, a u 963 pacjentów (11,4%) początkowa wartość LVEF wyniosła $> 35\%$ i $\leq 40\%$.

W grupie leczonej sakubitrylem + walsartanem 76% pacjentów pozostawało na docelowej dawce wynoszącej 200 mg dwa razy na dobę pod koniec badania (średnia dawka dobową 375 mg). W grupie enalaprylu 75% pacjentów pozostawało na dawce docelowej 10 mg dwa razy na dobę pod koniec badania (średnia dawka dobową 18,9 mg).

Sakubitryl + walsartan miał przewagę nad enalaprylem, zmniejszając ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca do 21,8%, w porównaniu z 26,5% pacjentami leczonymi enalaprylem. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 4,7% dla złożonego punktu końcowego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, 3,1% dla samego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i 2,8% dla pierwszej hospitalizacji z powodu HF. Względne zmniejszenie ryzyka wyniosło 20% w porównaniu z enalaprylem (patrz Tabela 2). Działanie to obserwowano na wczesnym etapie leczenia i utrzymywało się ono przez cały czas trwania badania (patrz Rycina 1). Oba elementy składowe przyczyniły się do zmniejszenia ryzyka. Nagła śmierć stanowiła 45% zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i jej ryzyko było zmniejszone o 20% u pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem w porównaniu z pacjentami leczonymi enalaprylem (HR 0,80; p=0,0082). Zaburzenie czynności serca jako pompy stanowiło 26% zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i jego ryzyko było zmniejszone o 21% u pacjentów leczonych sakubitrylem + walsartanem w porównaniu z pacjentami leczonymi enalaprylem (HR 0,79; p=0,0338).

Zmniejszenie ryzyka było konsekwentnie obserwowane we wszystkich podgrupach wyodrębnionych ze względu na: płeć, wiek, rasę, położenie geograficzne, stopień niewydolności serca w klasyfikacji NYHA (II/III), frakcję wyrzutową, czynność nerek, występowanie cukrzycy lub nadciśnienia, wcześniejsze leczenie niewydolności serca i migotanie przedsionków.

Sakubitryl + walsartan poprawiał przeżycie przy znaczącym zmniejszeniu śmiertelności z dowolnej przyczyny o 2,8% (sakubitryl + walsartan, 17%, enalapryl, 19,8%). Względne zmniejszenie ryzyka wyniosło 16% w porównaniu z enalaprylem (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Wpływ leczenia na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, jego składowe i śmiertelność całkowitą podczas mediany obserwacji wynoszącej 27 miesięcy

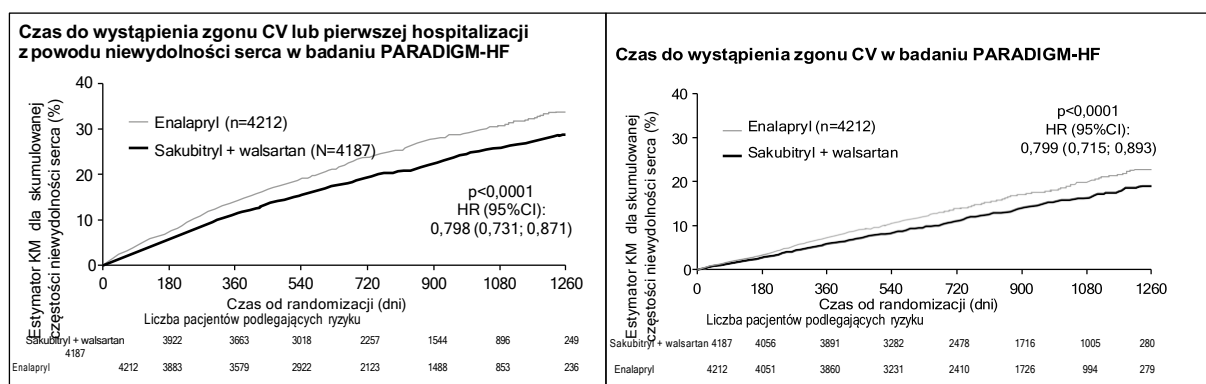
	Sakubitryl + walsartan n=4,187 [#] n (%)	+ Enalapryl n=4212 [#] n (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka	Wartość p ***
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmujący zgon CV i hospitalizacje z powodu niewydolności serca *	914 (21,83)	1,117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20%	0,0000002
Poszczególne składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego					
Zgon CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20%	0,000004
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,000004
Drugorzędowy punkt końcowy					
Śmiertelność całkowita	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

*Pierwszorzędowy punkt końcowy definiowano jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

**Zgon CV obejmuje wszystkich pacjentów, którzy zmarli do daty stanowiącej punkt odcięcia obserwacji, niezależnie od wcześniejszych hospitalizacji.

***Jednostronna wartość p

[#]Pełna analizowana grupa



Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i jego składową, zgon CV

Doświadczenie u pacjentów nieprzyjmujących obecnie inhibitora ACE lub ARB lub przyjmujących małe

dawki tych produktów leczniczych (ekwiwalent <10 mg enalaprylu na dobę) jest ograniczone. U tych pacjentów należy stosować inne produkty zawierające sakubitryl + walsartan (patrz również punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy stosować inne produkty zawierające sakubitryl + walsartan.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan jako składnik sakubitrylu + walsartanu ma większą biodostępność niż walsartan zawarty w innych produktach leczniczych w postaci tabletek dostępnych w obrocie; 26 mg, 51 mg i 103 mg walsartanu zawartego w sakubitrylu + walsartanie jest równoważne odpowiednio 40 mg, 80 mg i 160 mg walsartanu zawartego w innych produktach w postaci tabletek dostępnych w obrocie.

Dorośli

Wchłanianie

Po podaniu doustnym sakubitryl + walsartan dysocjuje na walsartan i prolek, sakubitryl. Sakubitryl jest dalej metabolizowany do aktywnego metabolitu, LBQ657. Związki te osiągają maksymalne stężenia w osoczu odpowiednio po 2 godzinach, 1 godzinie i 2 godzinach. Szacuje się, że bezwzględna biodostępność sakubitrylu i walsartanu po podaniu doustnym wynosi odpowiednio ponad 60% i 23%.

Po leczeniu sakubitrylem + walsartanem według schematu dawkowania dwa razy na dobę, stężenie w stanie stacjonarnym sakubitrylu, LBQ657 i walsartanu osiągano w ciągu trzech dni. W stanie stacjonarnym nie dochodzi do istotnej kumulacji sakubitrylu i walsartanu, natomiast obserwuje się 1,6-krotną kumulację LBQ657. Podanie z posiłkiem nie ma klinicznie istotnego wpływu na AUC sakubitrylu, LBQ657 i walsartanu. Sakubitryl + walsartan może być podawany z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja

Sakubitryl, LBQ657 i walsartan w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza (94-97%). Porównanie ekspozycji osocza i CSF wykazało, że LBQ657 przenika przez barierę krew-mózg w ograniczonym stopniu (0,28%). Średnia pozorna objętość dystrybucji walsartanu i sakubitrylu wyniosła odpowiednio 75 litrów do 103 litrów.

Metabolizm

Sakubitryl jest łatwo przekształcany do LBQ657 przez karboksyloesterazy 1b i 1c; LBQ657 nie jest dalej metabolizowany w znaczącym stopniu. Walsartan podlega minimalnym przemianom metabolicznym, ponieważ zaledwie około 20% dawki jest odzyskiwane w postaci metabolitów.

W osoczu zidentyfikowano metabolit hydroksylowy walsartanu w małych stężeniach (<10%).

Z powodu minimalnego metabolizmu sakubitrylu i walsartanu za pośrednictwem enzymów CYP450, nie należy spodziewać się, by jednocześnie podawanie produktów leczniczych oddziałujących na enzymy CYP450 miało wpływ na farmakokinetykę.

Z badań metabolizmu *in vitro* wynika mały potencjał interakcji lek-lek opartych na CYP450, ponieważ metabolizm sakubitrylu + walsartanu za pośrednictwem enzymów CYP450 jest ograniczony. Sakubitryl + walsartan nie indukuje ani nie hamuje enzymów CYP450.

Eliminacja

Po podaniu doustnym 52-68% sakubitrylu (głównie w postaci LBQ657) oraz ~13% walsartanu i jego metabolitów jest wydalanych z moczem; 37-48% sakubitrylu (głównie w postaci LBQ657) oraz 86% walsartanu i jego metabolitów jest wydalone z kałem.

Sakubitryl, LBQ657 i walsartan są eliminowane z osocza ze średnim okresem półtrwania ($T_{1/2}$) wynoszącym odpowiednio około 1,43 godzin, 11,48 godzin i 9,90 godzin.

Liniowość / Nieliniowość

Farmakokinetyka sakubitrylu, LBQ657 i walsartanu była w przybliżeniu liniowa w zakresie badanych

dawek sakubitrylu + walsartanu wynoszących od 24 mg sakubitrylu + 26 mg walsartanu do 97 mg sakubitrylu + 103 mg walsartanu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ekspozycja na LBQ657 i walsartan zwiększa się u pacjentów w wieku powyżej 65 lat odpowiednio o 42% i 30% w porównaniu z pacjentami w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Obserwowano korelację pomiędzy czynnością nerek a AUC LBQ657 u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do ciężkiego. AUC LBQ657 u pacjentów z umiarkowanymi ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) było 1,4 razy i 2,2 razy większe w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), stanowiącymi największą grupę pacjentów włączonych do badania PARADIGM-HF). AUC walsartanu było podobne u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań u pacjentów poddawanych dializie. Jednak LBQ657 i walsartan w dużym stopniu wiążą się z białkami osocza i dlatego jest mało prawdopodobne, aby mogły być one skutecznie usunięte z organizmu podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego ekspozycja na sakubitryl zwiększyła się odpowiednio 1,5- i 3,4-krotnie, ekspozycja na LBQ657 zwiększyła się 1,5- i 1,9-krotnie, a ekspozycja na walsartan zwiększyła się 1,2-krotnie i 2,1-krotnie w porównaniu do podania leku odpowiadającym im zdrowym ochotnikom. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego, ekspozycja na wolne stężenia LBQ657 zwiększyła się odpowiednio 1,47- i 3,08-krotnie, a ekspozycja na wolne stężenia walsartanu zwiększyła się odpowiednio 1,09- i 2,20-krotnie w porównaniu do podania leku odpowiadającym im zdrowym ochotnikom. Nie badano sakubitrylu + walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby lub cholestazą (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wpływ płci

Farmakokinetyka sakubitrylu + walsartanu (sakubitryl, LBQ657 i walsartan) jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę sakubitrylu + walsartanu oceniono u dzieci i młodzieży z niewydolnością serca w wieku od 1 miesiąca do <1 roku oraz od 1 roku do <18 lat. Wyniki wykazały, że profil farmakokinetyczny sakubitrylu + walsartanu u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych jest podobny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne (w tym badania z poszczególnymi składnikami, sakubityrem i walsartanem i (lub) sakubityrem + walsartanem), wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości i wpływu na płodność nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Płodność, reprodukcja i rozwój

Leczenie sakubityrem + walsartanem podczas organogenezy spowodowało zwiększoną śmiertelność zarodka i płodu szczurów po podaniu dawek $\geq 49 \text{ mg sakubitrylu} + 51 \text{ mg walsartanu/kg/dobę}$ ($\leq 0,72$ -krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [MRHD] na podstawie AUC) i królików po podaniu dawek $\geq 4,9 \text{ mg sakubitrylu} + 5,1 \text{ mg walsartanu/kg/dobę}$ (2-krotność i 0,03-krotność MRHD odpowiednio na podstawie AUC walsartanu i LBQ657). Lek ma działanie

teratogenne, co stwierdzono na podstawie niewielkiej częstości występowania wodogłowia u płodów związanego z podaniem dawek toksycznych dla matki, obserwowanego u królików po podaniu dawek $\geq 4,9$ mg sakubitrylu + 5,1 mg walsartanu/kg/dobę. U płodów królika po podaniu dawki bez działań toksycznych na matkę (1,46 mg sakubitrylu + 1,54 mg walsartanu/kg/dobę) obserwowano zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym (głównie kardiomegalię). U królików po podaniu dawek 4,9 mg sakubitrylu + 5,1 mg walsartanu/kg/dobę obserwowano niewielki wzrost występowania dwóch zmian w kośćcu płodu (zniekształcenie jednego z segmentów mostka płodowego, dwudzielne kostnienie segmentów mostka). Działania niepożądane sakubitrylu + walsartanu na zarodek i płód przypisuje się antagonistycznemu wpływowi na receptor angiotensyny (patrz punkt 4.6).

Leczenie sakubitrylem podczas organogenezy skutkowało śmiertelnością zarodka i płodu oraz toksycznym wpływem na zarodek i płód (zmniejszona masa ciała płodu i wady kośćca) u królików, którym podawano dawki powodujące toksyczny wpływ na matkę (500 mg/kg/dobę; 5,7-krotność MRHD na podstawie pola AUC LBQ657). Po podaniu dawek >50 mg/kg/dobę obserwowano niewielkie uogólnione opóźnienia kostnienia. Tej obserwacji nie uważa się za działanie niepożądane. Nie stwierdzono dowodów na toksyczne działanie na zarodek i płód lub działanie teratogenne u szczurów leczonych sakubitrylem. Najwyższe stężenie sakubitrylu, po którym nie obserwowano działań niepożądanych na zarodek i płód (NOAEL) wyniosło przynajmniej 750 mg/kg/dobę u szczurów i 200 mg/kg/dobę u królików (2,2-krotność MRHD na podstawie pola AUC LBQ657).

Badania przed- i pourodzeniowego rozwoju szczurów, przeprowadzone z podaniem sakubitrylu w dużych dawkach do 750 mg/kg/dobę (2,2-krotność MRHD na podstawie AUC) i walsartanu w dawkach do 600 mg/kg/dobę (0,86-krotność MRHD na podstawie AUC) wskazują, że leczenie sakubitrylem + walsartanem podczas organogenezy, ciąży i laktacji może wpływać na rozwój i przeżycie potomstwa.

Inne wyniki badań przedklinicznych

Sakubitryl + walsartan

Wpływ sakubitrylu + walsartanu na stężenia amyloidu- β w płynie mózgowo-rdzeniowym i tkance mózgowej oceniano u młodych (2-4 letnich) osobników małp cynomolgus leczonych sakubitrylem + walsartanem (24 mg sakubitrylu/26 mg walsartanu/kg/dobę) przez dwa tygodnie. W tym badaniu klirens $A\beta$ z płynu mózgowo-rdzeniowego małp cynomolgus był zmniejszony, powodując zwiększenie stężenia $A\beta_{1-40}$, $1-42$ i $1-38$ w płynie mózgowo-rdzeniowym; nie stwierdzono analogicznego zwiększenia stężenia $A\beta$ w mózgu. Nie obserwowano zwiększenia stężenia $A\beta_{1-40}$ i $1-42$ w płynie mózgowo-rdzeniowym w dwutygodniowym badaniu z udziałem zdrowych ochotników (patrz punkt 5.1). Ponadto, badanie toksykologiczne przeprowadzone na małpach cynomolgus leczonych sakubitrylem + walsartanem podawanym w dawce 146 mg sakubitrylu + 154 mg walsartanu/kg/dobę przez 39 tygodni nie wykazało obecności blaszek amyloidowych w mózgu. W tym badaniu nie dokonano jednak ilościowego pomiaru zawartości amyloidu.

Sakubitryl

U młodych szczurów leczonych sakubitrylem (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) zaobserwowano zmniejszenie związanego z wiekiem rozwoju masy kostnej i wydłużania kości przy ekspozycji AUC wynoszącej około 2-krotnie więcej niż ekspozycja na aktywny metabolit sakubitrylu, LBQ657, na podstawie dawki klinicznej sakubitrylu + walsartanu wynoszącej 3,1 mg/kg podawanej dwa razy na dobę dzieciom i młodzieży. Mechanizm tych ustaleń u młodych szczurów, i w konsekwencji znaczenie dla grupy dzieci i młodzieży, jest nieznan. Badanie na dorosłych szczurach wykazało jedynie minimalny przejściowy efekt hamujący na gęstość mineralną kości, ale nie na żadne inne parametry istotne dla wzrostu kości, co wskazuje na brak istotnego wpływu sakubitrylu na kości w grupie dorosłych pacjentów w normalnych warunkach. Jednak nie można wykluczyć łagodnego przejściowego wpływu sakubitrylu na wczesną fazę gojenia złamań u dorosłych. Z danych klinicznych w grupie dzieci i młodzieży (badanie PANORAMA-HF) nie wynika wpływ sakubitrylu + walsartanu na masę ciała, wzrost, obwód głowy i częstość złamań. W badaniu nie mierzono gęstości kości. Z długoterminowych danych z badań pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (badanie PANORAMA-HF OLE) nie wynika niekorzystny wpływ sakubitrylu + walsartanu na wzrost (kości) ani częstość złamań.

Walsartan

U młodych osobników szczura leczonych walsartanem (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) nawet tak małe dawki jak 1 mg/kg/dobę powodowały utrzymujące się, nieodwracalne zmiany w nerkach polegające na występowaniu nefropatii cewek nerkowych (której niekiedy towarzyszyła martwica nabłonka cewek nerkowych) i poszerzeniu miednicy. Te zmiany w nerkach są spodziewanym, nadmiernym działaniem farmakologicznym inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonisty receptora angiotensyny II typu 1; działania takie obserwuje się w przypadku podawania szczurom w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36-tygodniową ciążą u ludzi, która sporadycznie może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia dziecka. Dojrzewanie czynnościowe nerek to proces ciągły w ciągu pierwszego roku życia u ludzi. W związku z tym nie można wykluczyć istotności klinicznej u dzieci w wieku poniżej 1 roku, natomiast dane przedkliniczne nie wskazują na zagrożenie bezpieczeństwa u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku powyżej 1 roku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona
Krospowidon, typ A i typ B
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Culbista, 24 mg + 26 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy - częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek
Makrogol 4000
Talk

Culbista, 49 mg + 51 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy - częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek
Makrogol 4000
Talk
Tlenek żelaza czerwony (E172)
Tlenek żelaza żółty (E172)

Culbista, 97 mg + 103 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy - częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek
Makrogol 4000
Talk
Tlenek żelaza czerwony (E172)
Tlenek żelaza żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii oPA/Aluminium/PVC-Aluminium w tekturowym pudełku.

Culbista, 24 mg + 26 mg, tabletki powlekane

Blistry zawierające 14, 20, 28, 56 lub 196 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych.

Blistry jednodawkowe zawierające 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1 lub 196 x 1 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 196 (7 opakowań po 28 x 1) tabletek powlekanych.

Culbista, 49 mg + 51 mg, tabletki powlekane

Culbista, 97 mg + 103 mg, tabletki powlekane

Blistry zawierające 14, 20, 28, 56, 168 lub 196 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania po 56) lub 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych.

Blistry jednodawkowe zawierające 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 168 x 1 lub 196 x 1 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania po 56 x 1) lub 196 (7 opakowań po 28 x 1) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO