

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Valkubit, 24 mg + 26 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera sakubitryl sodowy w ilości odpowiadającej 24,3 mg sakubitrylu i walsartan disodowy w ilości odpowiadającej 25,7 mg walsartanu.

Valkubit, 49 mg + 51 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera sakubitryl sodowy w ilości odpowiadającej 48,6 mg sakubitrylu i walsartan disodowy w ilości odpowiadającej 51,4 mg walsartanu.

Valkubit, 97 mg + 103 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera sakubitryl sodowy w ilości odpowiadającej 97,2 mg sakubitrylu i walsartan disodowy w ilości odpowiadającej 102,8 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Valkubit, 24 mg + 26 mg, tabletki powlekane

Jasnoszaroróżowa, okrągła, obustronnie wypukła, tabletki powlekane z oznakowaniem S3 po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: średnica około 9 mm.

Valkubit, 49 mg + 51 mg, tabletki powlekane

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła, tabletki powlekane z oznakowaniem S2 po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: średnica około 9 mm.

Valkubit, 97 mg + 103 mg, tabletki powlekane

Pomarańczoworóżowa, owalna, obustronnie wypukła, tabletki powlekane z oznakowaniem S1 po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: 15 mm x 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Niewydolność serca u dorosłych

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

Niewydolność serca u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Valkubit jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku jednego roku i starszych w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Uwagi ogólne

Nie należy podawać produktu leczniczego Valkubit jednocześnie z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme, ACE) lub z antagonistą receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blocker, ARB). Nie wolno rozpoczynać podawania produktu leczniczego Valkubit 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 Valkubit ma większą biodostępność niż walsartan zawarty w innych lekach 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

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Valkubit to jedna tabletki 49 mg + 51 mg podawana dwa razy na dobę, z wyjątkiem opisanych niżej sytuacji. 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).

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 obniżenie dawki lub przerwanie podawania produktu leczniczego Valkubit (patrz punkt 4.4).

W badaniu PARADIGM-HF produkt leczniczy zawierający sakubitryl + walsartan był podawany w skojarzeniu 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 jest ograniczone, dlatego u tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 24 mg + 26 mg dwa razy na dobę i powolne zwiększanie dawki (podwajanie dawki co 3-4 tygodnie) (patrz „Badanie TITRATION” w punkcie 5.1).

Nie należy rozpoczynać leczenia 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 rozważyć podanie dawki początkowej 24 mg + 26 mg dwa razy na dobę.

Niewydolność serca u dzieci i młodzieży

W Tabeli 1 przedstawiono dawki zalecane u dzieci i młodzieży. Zalecaną dawkę należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać co 2-4 tygodnie aż do osiągnięcia dawki docelowej, w zależności od tolerancji pacjenta.

Produkt leczniczy Valkubit, tabletki powlekane nie jest odpowiedni dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg. Dla tych pacjentów mogą być dostępne inne odpowiednie produkty lecznicze w postaci granulatu.

Tabela 1 Zalecany schemat zwiększania dawki

Masa ciała pacjenta	Do podawania dwa razy na dobę			
	Połowa dawki początkowej*	Dawka początkowa	Dawka pośrednia	Dawka docelowa
Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 40 kg	0,8 mg/kg mc [#]	1,6 mg/kg mc [#]	2,3 mg/kg mc [#]	3,1 mg/kg mc [#]
Dzieci i młodzież o	0,8 mg/kg mc [#]	24 mg + 26 mg	49 mg + 51 mg	72 mg + 78 mg

masie ciała co najmniej 40 kg, mniej niż 50 kg				
Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 50 kg	24 mg + 26 mg	49 mg + 51 mg	72 mg + 78 mg	97 mg + 103 mg

* Połowa dawki początkowej jest zalecana u pacjentów, którzy nie przyjmują inhibitora ACE lub ARB lub którzy przyjmują małe dawki tych produktów leczniczych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) i u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz szczególne grupy pacjentów).
Dawki 0,8 mg/kg mc., 1,6 mg/kg mc., 2,3 mg/kg mc. i 3,1 mg/kg mc. odnoszą się do łącznej ilości sakubitrylu i walsartanu i należy je podawać w postaci granulatu.

U pacjentów nieprzyjmujących obecnie inhibitora ACE lub ARB bądź przyjmujących małe dawki tych produktów leczniczych zaleca się zastosowanie połowy dawki początkowej. U dzieci i młodzieży o masie ciała od 40 kg do mniej niż 50 kg zaleca się dawkę początkową wynoszącą 0,8 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę (podawaną w postaci granulatu). Po rozpoczęciu leczenia dawkę należy zwiększać do osiągnięcia standardowej dawki początkowej zgodnie z zalecanym schematem zwiększania dawki podanym w Tabeli 1 i dostosowywać ją co 3-4 tygodnie.

Na przykład dziecko o masie ciała 25 kg, które wcześniej nie przyjmowało inhibitora ACE powinno rozpoczynać leczenie połową standardowej dawki początkowej, co odpowiada dawce 20 mg (25 kg x 0,8 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę, podawanej w postaci granulatu (w kapsułkach do otwierania). Po zaokrągleniu do najbliższej liczby całych kapsułek dawka ta odpowiada 2 kapsułkom (zawierającym granulki) po 6 mg + 6 mg sakubitrylu + walsartanu podawanym dwa razy na dobę.

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy > 5,3 mmol/l lub z SBP < 5-tego percentyla dla wieku pacjenta. Jeśli u pacjentów wystąpią problemy z tolerancją leczenia (SBP < 5-tego percentyla dla wieku pacjenta, objawowa hipotensja, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek), zaleca się dostosowanie dawki przyjmowanych jednocześnie produktów leczniczych, czasowe zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia produktem Valkubit (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dawka leku powinna być dostosowana do stanu czynnościowego nerek.

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) należy rozważyć podanie połowy dawki początkowej. Ponieważ doświadczenie kliniczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) jest ograniczone (patrz punkt 5.1), produkt leczniczy Valkubit należy stosować z zachowaniem ostrożności i zaleca się stosowanie połowy dawki początkowej. U dzieci i młodzieży o masie ciała od 40 kg do mniej niż 50 kg zaleca się stosowanie dawki początkowej 0,8 mg/kg masy ciała, dwa razy na dobę (podawanej w postaci granulatu). Po rozpoczęciu leczenia dawkę należy zwiększać zgodnie z zalecanym schematem zwiększania dawki co 2-4 tygodnie.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B w skali Child-Pugh) lub z wartościami aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)/ aminotransferazy alaninowej (AlAT) powyżej dwukrotności górnej granicy normy jest ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Valkubit u tych pacjentów i zaleca się stosowanie połowy dawki początkowej (patrz punkty 4.4 i 5.2). U dzieci i młodzieży o masie ciała od 40 kg do mniej niż 50 kg zaleca się stosowanie dawki początkowej 0,8 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę (podawanej w postaci granulatu). Po rozpoczęciu leczenia dawkę należy zwiększać zgodnie z zalecanym schematem zwiększania dawki co 2-4 tygodnie.

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Valkubit u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Valkubit może być podawany z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać popijając szklanką wody. Nie zaleca się dzielenia lub rozkruszania tabletek. Tabletki produktu leczniczego Valkubit są powlekane w celu ochrony przed wpływem warunków zewnętrznych oraz w celu ułatwienia połknięcia przez pacjenta. Otoczka tabletki nie nadaje się do kruszenia.

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 Valkubit 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 sakubitrylem i walsartanem 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 z walsartanem 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 i walsartanem z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub pacjentom z zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.3 i 4.5).
- Produkt leczniczy Valkubit zawiera walsartan i dlatego nie należy go stosować jednocześnie z innym produktem leczniczym zawierającym ARB (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Niedociśnienie

Nie należy rozpoczynać leczenia do chwili, gdy SBP wyniesie ≥ 100 mmHg u dorosłych pacjentów lub ≥ 5 -tego percentyla SBP dla wieku u dzieci i młodzieży. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z SBP poniżej tych wartości (patrz punkt 5.1). U dorosłych 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 z walsartanem (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 z walsartanem należy skorygować niedobór sodu i (lub) płynów, jednak podejmując działania korygujące należy wziąć pod uwagę ryzyko przewodnienia.

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 kliniczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony $GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) jest bardzo ograniczone i ci 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 jest $> 5,4$ 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 monitorowanie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak zaburzenia czynności nerek, cukrzyca lub hipoadosteronizm, 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 z 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 leczenia. 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, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy 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 New York Heart Association (NYHA)

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 AST/ALT powyżej dwukrotności górnej granicy normy jest ograniczone. U tych pacjentów ekspozycja na produkt leczniczy 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 są przeciwwskazane 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 z walsartanem 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 zakończenie leczenia sakubitrylem + walsartanem.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, 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 leczniczych zawierających aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 działań 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

Skojarzenie sakubitrylu i walsartanu zawiera walsartan i dlatego nie należy go stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi 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. Produkt leczniczy Valkubit może zatem zwiększać AUC substratów OATP1B1 i OATP1B3, takich jak statyny. Jednoczesne podawanie sakubitrylu i walsartanu zwiększało C_{max} atorwastatyny i jej metabolitów nawet 2-krotnie, a w przypadku AUC wzrost ten był nawet 1,3-krotny. Należy zachować ostrożność podając sakubitryl + walsartan jednocześnie ze statynami. Podczas stosowania symwastatyny jednocześnie z produktem leczniczym zawierającym sakubitryl + walsartan nie zaobserwowano istotnej klinicznie interakcji.

Inhibitory PDE5, w tym syldenafil

Podanie pojedynczej dawki syldenafilu w stanie stabilnego wysycenia sakubitrylu i walsartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było związane z istotnie większym obniżeniem ciśnienia krwi w porównaniu z podaniem samego sakubitrylu + walsartanu. Dlatego należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie syldenofilem 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 skojarzenia sakubitrylu i walsartanu z tymi lekami 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 obserwowano interakcji pomiędzy sakubitrylem + walsartanem a dożylnie podawaną nitrogliceryną w odniesieniu do redukcji 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 z walsartanem i inhibitorów OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (np. ryfampicyny, cyklosporyny), OAT1 (np. tenofowiru, cydofowiru) lub MRP2 (np. rytonawiru) może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na LBQ657 lub walsartan. Należy zachować należyłą ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego leczenia takimi produktami leczniczymi.

Metformina

Jednoczesne podawanie sakubitrylu z walsartanem i metforminy 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 obserwowano klinicznie istotnych interakcji, gdy sakubitryl z walsartanem były podawane jednocześnie z digoksyną, warfaryną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną, omeprazolem, karwedylem lub skojarzeniem lewonorgestrelu z etynyloestradiolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie sakubitrylu z walsartanem 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

Ograniczone dane wskazują, że sakubitryl i jego aktywny metabolit LBQ657 przenikają do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach powodując, że względna dawka u niemowląt wynosi 0,01% w przypadku sakubitrylu i 0,46% w przypadku aktywnego metabolitu LBQ657 po podaniu dawki 24 mg + 26 mg sakubitrylu z walsartanem dwa razy na dobę kobietom karmiącym piersią. W tych samych danych stężenie walsartanu było poniżej granicy wykrywalności. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu sakubitrylu + walsartanu na organizm noworodków i dzieci. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u noworodków i niemowląt karmionych piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Valkubit u kobiet karmiących piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Skojarzenie sakubitrylu i walsartanu 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 oraz według częstości występowania, poczynając od najczęstszych 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 ($< 1/10\ 000$),
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 2 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
	Mioklonie	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 w porównaniu z enalaprylem oceniano w randomizowanym, 52-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną stosującą aktywne leczenie, w którym uczestniczyło 375 dzieci i młodzieży z niewydolnością serca w wieku od 1. miesiąca życia do <18 lat. 215 pacjentów, którzy przeszli do długoterminowego, otwartego przedłużenia badania (PANORAMA-HF OLE) było leczonych przez medianę średnio 2,5 roku, maksymalnie przez 4,5 roku. Profil bezpieczeństwa obserwowany w obu badaniach był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych pacjentów. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku od 1. miesiąca życia do <1. roku życia były ograniczone.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności nerek w stopniu umiarkowanym do ciężkiego są ograniczone.

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 181C, 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 dorosłych ochotników badano podanie pojedynczej dawki 583 mg sakubitrylu + 617 mg walsartanu oraz dawek wielokrotnych wynoszących 437 mg sakubitrylu + 463 mg walsartanu (14 dni) i były one dobrze tolerowane.

Objawy

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

Postępowanie

Ten produkt leczniczy prawdopodobnie nie jest usuwany z ustroju 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 receptora angiotensyny II, inne skojarzenia, kod ATC: C09DX04

Mechanizm działania

Skojarzenie sakubitrylu + walsartanu 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 cyklazą guanylową, co skutkuje zwiększeniem stężenia przekaźnika II rzędu, cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co może prowadzić do rozszerzenia naczyń, wydalania 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 skojarzenia sakubitrylu i 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 skojarzenie sakubitrylu i walsartanu znamienne zwiększało stężenie ANP i cGMP w moczu oraz stężenie cGMP w osoczu, a także zmniejszało 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 skojarzenie sakubitrylu i walsartanu w porównaniu z enalaprylem, zmniejszało stężenie NT-proBNP w osoczu, natomiast zwiększało stężenie BNP w osoczu i stężenie cGMP w moczu. W badaniu PANORAMA-HF obserwowano zmniejszenie stężenia NT-proBNP w 4 i 12 tygodniu w grupie leczonej sakubitrylem z walsartanem (40,2% i 49,8%) i w grupie leczonej enalaprylem (18,0% i 44,9%) w porównaniu ze stanem początkowym. Stężenie NT-proBNP dalej zmniejszało się w trakcie badania osiągając po 52 tygodniach redukcję o 65,1% w grupie leczonej sakubitrylem z walsartanem i o 61,6% w grupie leczonej enalaprylem w porównaniu z wartościami wyjściowymi. 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 i 206 mg walsartanu oraz 583 mg sakubitrylu i 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 i 206 mg walsartanu raz na dobę przez dwa tygodnie wiązało się ze

zwiększeniem stężenia A β 1-38 w CSF w porównaniu z placebo; nie odnotowano zmian w stężeniach A β 1-40 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 oraz 97 mg + 103 mg określano odpowiednio jako dawki 50, 100 i 200 mg.

Badanie PARADIGM-HF

Badanie PARADIGM-HF, podstawowe badanie rejestracyjne III fazy, 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 z 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 z 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).

Skojarzenie sakubitrylu z walsartanem miało przewagę nad enalaprylem, zmniejszając ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca do 21,8%, w porównaniu z 26,5% w przypadku pacjentów leczonych 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 sercowonaczyniowych i 2,8% dla pierwszej hospitalizacji z powodu HF. Względne zmniejszenie ryzyka wyniosło 20% w porównaniu z enalaprylem (patrz Tabela 3). 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 z walsartanem w porównaniu z pacjentami leczonymi enalaprylem (współczynnik ryzyka [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 z 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.

Skojarzenie sakubitrylu z walsartanem poprawiało przeżycie przy znamienym 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 3).

Tabela 3 Wpływ leczenia na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, jego składowe i śmiertelność całkowitą podczas mediany obserwacji wynoszącej 27 miesięcy

	Sakubitryl z walsartanem N=4 187 [#] n (%)	Enalapryl N=4 212 [#] 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%	0,00004
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,00004
Drugorzędowy punkt końcowy					
Śmiertelność całkowita	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

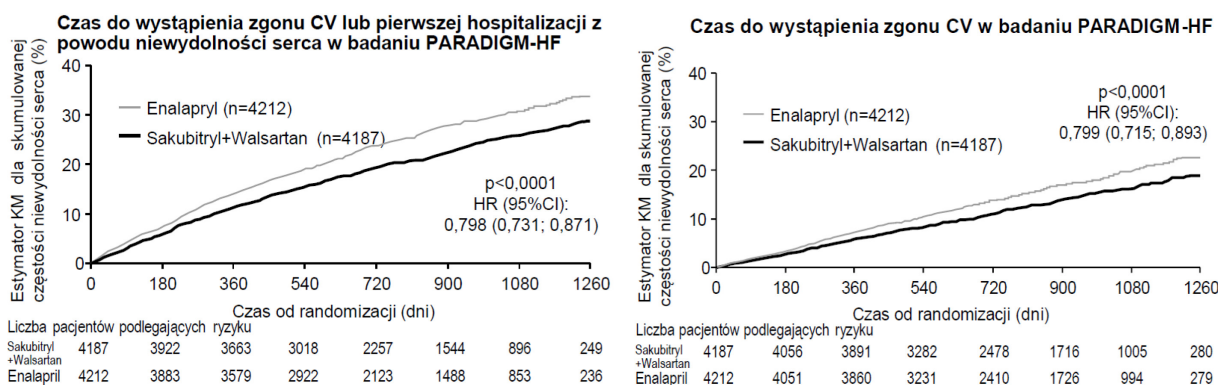
*Pierwszorzędowy punkt końcowy definiowano jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

**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



Badanie TITRATION

Badanie TITRATION było 12-tygodniowym badaniem bezpieczeństwa i tolerancji z udziałem 538 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (stopnia II-IV wg klasyfikacji NYHA) i zaburzeniami funkcji skurczowej (frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$), którzy przed włączeniem do badania nie otrzymywali inhibitora ACE lub terapii ARB bądź przyjmowali różne dawki inhibitorów ACE lub ARB. Pacjenci otrzymywali dawkę początkową sakubitrylu + walsartanu w wysokości 50 mg dwa razy na dobę, po czym dawkę tę stopniowo zwiększano do 100 mg dwa razy na dobę, a następnie do dawki docelowej 200 mg dwa razy na dobę w ciągu 3 lub 6 tygodni.

Więcej pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia inhibitorem ACE lub ARB, bądź otrzymujących leczenie małymi dawkami (odpowiadającymi < 10 mg enalaprylu/dobę) było w stanie osiągnąć i utrzymać leczenie dawką 200 mg sakubitrylu + walsartanu, gdy dawkę tę osiągnano w ciągu 6 tygodni (84,8%) w porównaniu z pacjentami, u których dawkę stopniowo zwiększano w okresie 3 tygodni (73,6%). Ogółem 76% pacjentów osiągnęło i utrzymało leczenie dawką docelową sakubitrylu z walsartanem wynoszącą 200 mg dwa razy na dobę, bez przerywania leczenia ani zmniejszania dawki przez 12 tygodni.

Dzieci i młodzież

PANORAMA-HF

Badanie III fazy PANORAMA-HF było międzynarodowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównującym leczenie skojarzone sakubitrylem i walsartanem z enalaprylem u 375 dzieci i młodzieży w wieku od 1. miesiąca życia do < 18 lat, z niewydolnością serca spowodowaną zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory ($LVEF \leq 45\%$ lub frakcją skracania $\leq 22,5\%$). Głównym celem badania było ustalenie, czy sakubitryl z walsartanem miał przewagę nad enalaprylem u dzieci i młodzieży z HF w okresie leczenia trwającym 52 tygodnie, na podstawie punktu końcowego opartego na uszeregowanej ocenie globalnej.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oparty na uszeregowanej ocenie globalnej uzyskiwano dokonując oceny pacjentów (od wyników najgorszych do najlepszych) uwzględniając takie zdarzenia kliniczne, jak zgon, rozpoczęcie mechanicznego podtrzymywania czynności życiowych, skierowanie na pilną transplantację serca, pogorszenie HF, miary wydolności czynnościowej (wyniki w klasyfikacji NYHA/ROSS) i objawy niewydolności serca zgłaszane przez pacjenta (skala ogólnego wrażenia w ocenie pacjenta (ang. Patient Global Impression Scale, PGIS). Pacjenci z systemową prawą komorą lub pojedynczymi komorami oraz pacjenci z kardiomiopatią restrykcyjną lub przerostową byli wykluczeni z badania. Docelowa dawka podtrzymująca sakubitrylu z walsartanem wynosiła 2,3 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do < 1 . roku życia oraz 3,1 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę u pacjentów w wieku od 1. roku życia do < 18 lat, przy czym dawka maksymalna wynosiła 200 mg dwa razy na dobę. Docelowa dawka podtrzymująca enalaprylu wynosiła 0,15 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do < 1 . roku życia i 0,2 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę u pacjentów w wieku od 1. roku życia do < 18 lat, przy czym maksymalna dawka wynosiła 10 mg dwa razy na dobę.

W badaniu 9 pacjentów było w wieku od 1. miesiąca życia do < 1 . roku życia, 61 pacjentów było w wieku od 1. roku życia do < 2 lat, 85 pacjentów było w wieku od 2 lat do < 6 lat, a 220 pacjentów było w wieku od 6 do < 18 lat. W punkcie początkowym 15,7% pacjentów było w I klasie czynnościowej według NYHA/ROSS, 69,3% pacjentów było w II klasie czynnościowej, 14,4% pacjentów było w III klasie czynnościowej, a 0,5% było w klasie IV. Średnia wartość LVEF wyniosła 32%. Najczęstsze przyczyny niewydolności serca miały związek z występowaniem kardiomiopatii (63,5%). Przed udziałem w badaniu pacjenci byli najczęściej leczeni inhibitorami ACE/ARB (93%), lekami betaadrenolitycznymi (70%), antagonistami aldosteronu (70%) i lekami moczopędnymi (84%).

Iloraz szans Manna-Whitneya dla pierwszorzędowego punktu końcowego opartego na uszeregowanej ocenie globalnej wyniósł 0,907 (95% CI 0,75; 1,14), liczbowo przemawiając na korzyść leczenia skojarzonego sakubitrylem z walsartanem (patrz Tabela 4). Sakubitryl z walsartanem i enalapryl wykazywały porównywalną klinicznie znaczącą poprawę w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, czyli zmiany klasy czynnościowej według NYHA/ROSS i wyniku w skali PGIS

w porównaniu ze stanem wyjściowym. Po 52 tygodniach zmiany dotyczące klas czynnościowych według NYHA/ROSS względem stanu początkowego przedstawiały się następująco: poprawa u 37,7% i 34,0%; bez zmian u 50,6% i 56,6%; pogorszenie u 11,7% i 9,4% pacjentów leczonych odpowiednio sakubitrylem z walsartanem i enalaprylem. Podobnie, zmiany wyniku w skali PGIS względem wartości początkowych przedstawiały się następująco: poprawa u 35,5% i 34,8%; bez zmian u 48,0% i 47,5%; pogorszenie u 16,5% i 17,7% pacjentów leczonych odpowiednio sakubitrylem z walsartanem i enalaprylem.

Stężenie NT-proBNP znacznie zmniejszyło się w obu grupach terapeutycznych względem wartości początkowych. Wielkość redukcji stężenia NT-proBNP po zastosowaniu sakubitrylu z walsartanem była podobna do analogicznych wartości obserwowanych u dorosłych pacjentów z niewydolnością serca w badaniu PARADIGM-HF. Ponieważ leczenie skojarzone sakubitrylem z walsartanem spowodowało poprawę wyników terapii i zmniejszenie stężenia NT-proBNP w badaniu PARADIGM-HF, zmniejszenie stężenia NT-proBNP w połączeniu z poprawą w zakresie objawów i parametrów czynnościowych obserwowane w badaniu PANORAMA-HF względem stanu wyjściowego uznano za słuszną podstawę pozwalającą wnioskować o wystąpieniu korzyści klinicznych u dzieci i młodzieży z niewydolnością serca. Ocena skuteczności skojarzenia sakubitrylu z walsartanem u pacjentów w wieku poniżej 1. roku życia nie była możliwa ze względu na małą liczbę pacjentów w tej grupie wiekowej.

Tabela 4 Wpływ leczenia na pierwszorzędowy punkt końcowy oparty na uszeregowanej ocenie globalnej w badaniu PANORAMA-HF

	Sakubitryl/walsartan N=187	Enalapryl N=188	Wpływ leczenia
Pierwszorzędowy punkt końcowy oparty na uszeregowanej ocenie globalnej	Prawdopodobieństwo korzystnego wyniku leczenia (%)*	Prawdopodobieństwo korzystnego wyniku leczenia (%)*	Iloraz szans** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

* Prawdopodobieństwo korzystnego wyniku leczenia lub prawdopodobieństwo z rozkładu Manna-Whitneya (ang. Mann-Whitney probability, MWP) w odniesieniu do danej terapii obliczono na podstawie odsetka wygranych w porównaniach parami wyniku uszeregowanej oceny globalnej pomiędzy pacjentami leczonymi sakubitrylem/walsartanem a pacjentami leczonymi enalaprylem (każdy wyższy wynik liczy się jako jedna wygrana, a każdy równy wynik liczy się jako pół wygranej).

** Iloraz szans Manna-Whitneya obliczono dzieląc szacunkową wartość MWP dla enalaprylu przez szacunkową wartość MWP dla sakubitrylu z walsartanem, przy czym iloraz szans <1 przemawia na korzyść sakubitrylu z walsartanem, a >1 – na korzyść enalaprylu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan wchodzący w skład skojarzonego produktu leczniczego sakubitrylu z walsartanem ma większą biodostępność niż walsartan zawarty w innych lekach w postaci tabletek dostępnych na rynku; 26 mg, 51 mg i 103 mg walsartanu zawartego w skojarzeniu sakubitrylu + walsartanu jest równoważne odpowiednio 40 mg, 80 mg i 160 mg walsartanu zawartego w innych produktach w postaci tabletek dostępnych w obrocie.

Populacja osób dorosłych

Wchłanianie

Po podaniu doustnym skojarzenie sakubitrylu z walsartanem dysocjuje na walsartan i prolek, sakubitryl. Sakubitryl jest dalej metabolizowany do aktywnego metabolitu, LBQ657. Związki te osiagają 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 osiagano 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 ekspozycję ogólnoustrojową 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 jednoczesne podawanie produktów leczniczych oddziałujących na enzymy CYP450 miało wpływ na farmakokinetykę. Badania metabolizmu w warunkach *in vitro* wskazują na niski potencjał do wystąpienia interakcji opartych na CYP450, ponieważ metabolizm sakubitrylu + walsartanu za pośrednictwem enzymów CYP450 jest ograniczony. Skojarzenie sakubitrylu z walsartanem nie indukuje ani nie hamuje aktywności 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 wydalane 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 lub nieliniowość

Farmakokinetyka sakubitrylu, LBQ657 i walsartanu była w przybliżeniu liniowa w zakresie badanych dawek sakubitrylu z walsartanem wynoszących od 24 mg sakubitrylu + 6 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 ekspozycją ogólnoustrojową na 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 sakubityryl 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 sakubityrylu + walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby lub cholestazą (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wpływ płci

Farmakokinetyka sakubityrylu + walsartanu (sakubityryl, LBQ657 i walsartan) jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Populacja dzieci i młodzieży

Farmakokinetykę sakubityrylu + walsartanu oceniano u dzieci i młodzieży z niewydolnością serca w wieku od 1. miesiąca życia do <1. roku życia oraz od 1. roku życia do <18 lat i ocena ta wskazywała, że profil farmakokinetyki sakubityrylu/walsartanu u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych jest podobny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne (w tym badania z poszczególnymi składnikami, sakubityrylem i walsartanem i (lub) skojarzeniem sakubityrylu z walsartanem), wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i wpływu na płodność nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Płodność, reprodukcja i rozwój

Leczenie skojarzeniem sakubityrylu z walsartanem podczas organogenezy spowodowało zwiększoną śmiertelność zarodka i płodu szczurów po podaniu dawek ≥ 49 mg sakubityrylu + 51 mg walsartanu/kg na dobę ($\leq 0,72$ -krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [MRHD] na podstawie AUC) i królików po podaniu dawek $\geq 4,9$ mg sakubityrylu + 5,1 mg walsartanu/kg na 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 sakubityrylu z walsartanem w dawce $\geq 4,9$ mg sakubityrylu + 5,1 mg walsartanu/kg na dobę. U płodów królika po podaniu dawki bez działań toksycznych na matkę (1,46 mg sakubityrylu + 1,54 mg walsartanu/kg na dobę) obserwowano zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym (głównie kardiomegalię). U królików po podaniu sakubityrylu + walsartanu w dawce 4,9 mg sakubityrylu + 5,1 mg walsartanu/kg na dobę obserwowano niewielki wzrost występowania dwóch zmian w kośćcu płodu (zniekształcenie jednego z segmentów mostka płodowego, dwudzielne kostnienie segmentów mostka). Działania niepożądane skojarzenia sakubityrylu z walsartanu na zarodek i płód przypisuje się antagonistycznemu wpływowi na receptor angiotensyny (patrz punkt 4.6).

Leczenie sakubityrylem 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 na dobę; 5,7-krotność MRHD na podstawie pola AUC LBQ657). Po podaniu dawek > 50 mg/kg na 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 sakubityrylem. Najwyższe stężenie sakubityrylu, po którym nie obserwowano działań niepożądanych na zarodek i płód (NOAEL) wyniosło przynajmniej 750 mg/kg na dobę u szczurów i 200 mg/kg na 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 na dobę (2,2-krotność MRHD na podstawie AUC) i walsartanu w dawkach do 600 mg/kg na dobę (0,86-krotność MRHD na podstawie AUC) wskazują, że leczenie sakubitrylem z walsartanem podczas organogenezy, ciąży i laktacji może wpływać na rozwój i przeżycie potomstwa.

Inne wyniki badań przedklinicznych

Sakubitryl + walsartan

Wpływ skojarzenia sakubitrylu z walsartanem na stężenia amyloidu- β w płynie mózgowo-rdzeniowym i tkance mózgowej oceniano u młodych (2-4 letnich) osobników małych cynomolgus leczonych sakubitrylem z walsartanem (24 mg sakubitrylu + 26 mg walsartanu/kg na dobę) przez dwa tygodnie. W tym badaniu klirens $A\beta$ z płynu mózgowo-rdzeniowego małych 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 małych cynomolgus leczonych sakubitrylem z walsartanem podawanym w dawce 146 mg sakubitrylu + 154 mg walsartanu/kg na 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 (w 7. do 70. dnia po urodzeniu) odnotowano spowolnienie rozwoju masy kości i wydłużenia się kości związanych z wiekiem przy około 2-krotnie większej ekspozycji na aktywny metabolit sakubitrylu, LBQ657, ustalonej na podstawie AUC, w oparciu o dawkę sakubitrylu z walsartanem stosowaną u dzieci i młodzieży w badaniach klinicznych, wynoszącą 3,1 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę. Mechanizm występowania tych zjawisk u młodych osobników szczura, a w konsekwencji ich znaczenie dla populacji dzieci i młodzieży są nieznane. Badanie przeprowadzone na dorosłych osobnikach szczura wykazało jedynie minimalny przejściowy efekt hamujący na gęstość mineralną kości i brak takiego wpływu na wszelkie inne parametry istotne dla wzrostu kości, co wskazuje na brak istotnego wpływu sakubitrylu na kości w grupie pacjentów dorosłych w normalnych warunkach. Nie można jednak wykluczyć łagodnego przejściowego wpływu sakubitrylu na wczesną fazę gojenia się złamań u dorosłych. Dane kliniczne uzyskane u dzieci i młodzieży (badanie PANORAMA-HF) nie wykazały dowodów na wpływ skojarzenia sakubitrylu z walsartanem na masę ciała, wzrost, obwód głowy i częstość złamań. Gęstość kości nie była mierzona w tym badaniu. Dane z długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży (badanie PANORAMA-HF OLE) nie wykazały dowodów na występowanie niepożądanego wpływu sakubitrylu/walsartanu na wzrost (kości) lub częstość złamań.

Walsartan

U młodych osobników szczura leczonych walsartanem (w 7. do 70. dnia po urodzeniu) nawet tak małe dawki jak 1 mg/kg na 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. U ludzi osiągnięcie dojrzałości czynnościowej przez nerki jest procesem trwającym nieprzerwanie w trakcie pierwszego roku życia. Dlatego nie można wykluczyć znaczenia klinicznego tych obserwacji dla dzieci w wieku poniżej 1. roku życia, natomiast dane przedkliniczne nie wskazują na występowanie zastrzeżeń do bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 1. roku życia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Talk
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Powłoka:

Alkohol poliwinylowy
Wapnia węglan
Makrogol
Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172) *[tylko dla dawek 24 mg + 26 mg oraz 97 mg + 103 mg]*

Żelaza tlenek czarny (E 172) *[tylko dla dawki 24 mg + 26 mg]*

Żelaza tlenek żółty (E 172) *[tylko dla dawki 49 mg + 51 mg]*

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 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

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 168, 196 i 200 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Blister kalendarzowy z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 14, 28, 56, 84, 168 i 196 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Valkubit, 24 mg + 26 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr

Valkubit, 49 mg + 51 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr

Valkubit, 97 mg + 103 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr

**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**