

SAŽETAK KARAKTERISITIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Uperio 24 mg/26 mg filmom obložene tablete
Uperio 49 mg/51 mg filmom obložene tablete
Uperio 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Uperio 24 mg/26 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 24,3 mg sakubitriila i 25,7 mg valsartana (u obliku sakubitril valsartan kompleksa natrijeve soli).

Uperio 49 mg/51 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 48,6 mg sakubitriila i 51,4 mg valsartana (u obliku sakubitril valsartan kompleksa natrijeve soli).

Uperio 97 mg/103 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 97,2 mg sakubitriila i 102,8 mg valsartana (u obliku sakubitril valsartan kompleksa natrijeve soli).

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Uperio 24 mg/26 mg filmom obložene tablete
Ljubičasto-bijela ovaloidna bikonveksna filmom obložena tableta s kosim rubovima, bez zareza, s utisnutom oznakom „NVR“ s jedne strane i „LZ“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

Uperio 49 mg/51 mg filmom obložene tablete
Blijedožuta ovaloidna bikonveksna filmom obložena tableta s kosim rubovima, bez zareza, s utisnutom oznakom „NVR“ s jedne strane i „L1“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

Uperio 97 mg/103 mg filmom obložene tablete
Svijetloružičasta ovaloidna bikonveksna filmom obložena tableta s kosim rubovima, bez zareza, s utisnutom oznakom „NVR“ s jedne strane i „L11“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zatajenje srca u odraslih.

Uperio je indiciran u odraslih pacijenata za liječenje simptomatskog hroničnog zatajenja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (vidjeti dio 5.1).

Zatajenje srca u djece

Uperio je indiciran u djece i adolescenata u dobi od jedne i više godina za liječenje simptomatskog hroničnog zatajenja srca sa sistoličkom disfunkcijom lijeve komore (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Opšte napomene

Uperio se ne smije primjenjivati istovremeno sa inhibitorom angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB). Zbog potencijalnog rizika od angioedema kada se primjenjuje istodobno sa ACE inhibitorom, on se ne smije uvesti u terapiju u periodu od najmanje 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Valsartan sadržan u lijeku Uperio više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu (vidjeti dio 5.2).

Ako pacijent propusti dozu lijeka Uperio, sljedeću dozu treba uzeti prema rasporedu.

Zatajenje srca u odraslih

Preporučena početna doza Uperia je jedna tableta od 49 mg/51 mg dvaput na dan, osim u niže opisanim situacijama. Dozu treba udvostručiti u 2-4. sedmici do ciljane doze od jedne tablete od 97 mg/103 mg dvaput na dan, ovisno o tome kako je pacijent podnosi (vidjeti dio 5.1).

Ako bolesnici osjete probleme s podnošljivošću (sistolni krvni pritisak [SKP] \leq 95 mmHg, simptomatsku hipotenziju, hiperkalijemiju, disfunkciju bubrega), preporučuje se prilagođavanje istovremeno primijenjenih lijekova, privremeno postepeno sniženje doze ili prekid primjene Uperia (vidjeti dio 4.4).

U PARADIGM-HF ispitivanju, Uperio je primijenjen zajedno s drugim terapijama za liječenje zatajenja srca, umjesto ACE inhibitora ili drugog ARB-a (vidjeti dio 5.1). Postoji ograničeno iskustvo s bolesnicima koji trenutno ne uzimaju ACE inhibitor ili ARB ili koji uzimaju niske doze tih lijekova, stoga se preporučuje početna doza od 24 mg/26 mg dvaput na dan i polagana titracija doze (udvostručavanje svake 3-4 sedmice) u tih pacijenata (vidjeti „TITRATION“ u dijelu 5.1).

Liječenje se ne smije započeti u pacijenata s nivoom kalija u serumu $>5,4$ mmol/l ili sa SKP-om <100 mmHg (vidjeti dio 4.4). Početna doza od 24 mg/26 mg dvaput na dan se treba razmotriti u pacijenata sa SKP-om ≥ 100 do 110 mmHg.

Zatajenje srca u djece

U Tabeli 1 prikazana je preporučena doza za pedijatrijske pacijente. Preporučena doza uzima se peroralno dvaput na dan. Dozu je potrebno povećavati svake 2-4 sedmice do ciljane doze, ovisno o tome kako pacijent podnosi lijek.

Uperio filmom obložene tablete nisu prikladne za djecu tjelesne težine ispod 40 kg. Za te su pacijente dostupne Uperio granule.

Tablica 1 Preporučena titracija doze

Težina pacijenta	Davati dvaput na dan			
	Polovina početne doze*	Početna doza	Srednja doza	Ciljna doza
Pedijatrijski pacijenti s manje od 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pedijatrijski pacijenti od najmanje 40 kg, manje od 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pedijatrijski pacijenti od najmanje 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Pola početne doze preporučuje se za pacijente koji prethodno nisu uzimali ACE inhibitor ili ARB ili su uzimali niske doze tih lijekova, pacijente koji imaju oštećenje bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR, od engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*] <60 ml/min/1,73 m²) i pacijente koji imaju umjereno oštećenje funkcije jetre (vidjeti posebne populacije).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg i 3,1 mg/kg odnosi se na kombiniranu količinu sakubitrla i valsartana i daje se koristeći granule.

U pacijenata koji trenutno ne uzimaju ACE inhibitor ili ARB ili uzimaju niske doze tih lijekova, preporučuje se pola početne doze. U pedijatrijskih pacijenata tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, preporučuje se početna doza od 0,8 mg/kg dvaput na dan (koja se daje u obliku granula). Nakon uvođenja lijeka dozu je potrebno povećati na standardnu početnu dozu prema preporučenoj titraciji doze u Tabeli 1 i prilagođavati svaka 3-4 sedmice.

Na primjer, pedijatrijski pacijent tjelesne težine od 25 kg koji prethodno nije uzimao ACE inhibitor trebao bi početi sa pola standardne početne doze, što odgovara 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dva puta na dan u obliku granula. Nakon zaokruživanja na najbliži broj punih kapsula, to odgovara 2 kapsule od 6 mg/6 mg sakubitril/valsartan dvaput na dan.

Liječenje se ne smije započinjati u pacijenata koji imaju nivo kalija u serumu od >5,3 mmol/l ili sistolni krvni pritisak (SKP) <5. percentila za pacijentovu dob. Ako pacijenti imaju poteškoća sa podnošljivošću (SKP <5. percentila za pacijentovu dob, simptomatska hipotenzija, hiperkalijemija, bubrežna disfunkcija), preporučuje se prilagođavanje istovremeno primijenjenih lijekova, privremeno postepeno smanjenje doze ili obustava primjene lijeka Uperio (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Doza treba biti u skladu s bubrežnom funkcijom starijeg pacijenta.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u pacijenata s blagim (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) oštećenjem bubrega. Pola početne doze se treba razmotriti u pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Obzirom da postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo u pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 5.1), Uperio treba primjenjivati sa oprezom, te se preporučuje pola početne doze.

U pedijatrijskih pacijenata tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, preporučuje se početna doza od 0,8 mg/kg dvaput na dan (koja se daje u obliku granula). Nakon uvođenja lijeka dozu je potrebno povećavati prema preporučenoj titraciji doze svake 2-4 sedmice.

Ne postoji iskustvo u pacijenata sa završnim stadijem bolesti bubrega, te se primjena Uperia ne preporučuje.

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se Uperio primjenjuje u pacijenata sa blagim oštećenjem jetre

(stepen A prema Child-Pugh klasifikaciji).

Postoji ograničeno kliničko iskustvo u pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stepen B) ili sa vrijednostima aspartat transaminaze (AST) / alanin transaminaze (ALT) dvostruko višim od gornje granice normale. Uperio treba primjenjivati s oprezom u tih pacijenata, te se preporučuje pola početne doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U pedijatrijskih pacijenata tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, preporučuje se početna doza od 0,8 mg/kg dvaput na dan (koja se daje u obliku granula). Nakon uvođenja lijeka dozu je potrebno povećavati prema preporučenoj titraciji doze svake 2-4 sedmice.

Uperio je kontraindiciran u pacijenata s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (Child-Pugh stepen C) (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Uperia u djece u dobi ispod 1 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Uperio se može primjenjivati sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2). Tablete se moraju progutati uz čašu vode. Ne preporučuje se lomiti ili drobiti tablete.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Istovremena primjena s ACE inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Uperio se ne smije primjenjivati do 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom.
- Angioedem u anamnezi povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om (vidjeti dio 4.4).
- Nasljedni ili idiopatski angioedem (vidjeti dio 4.4).
- Istovremena primjena s lijekovima koji sadrže aliskiren u pacijenata sa šećernom bolesti ili u pacijenata s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza i holestaza (vidjeti dio 4.2).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

- Kombinacija sakubitril/valsartana s ACE inhibitorom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3). Sakubitril/valsartan se ne smije započinjati do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Ako se prekine liječenje sakubitril/valsartanom, terapija ACE inhibitorom ne smije se započinjati do 36 sati nakon zadnje doze Uperia (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).
- Kombinacija sakubitril/valsartana s direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren nije preporučljiva (vidjeti dio 4.5). Kombinacija sakubitril/valsartana s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u pacijenata sa šećernom bolesti ili u pacijenata s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).
- Uperio sadrži valsartan i stoga se ne smije primjenjivati zajedno s drugim lijekom koji sadrži ARB (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Hipotenzija

Liječenje se ne smije započeti dok SKP nije ≥ 100 mmHg za odrasle pacijente ili ≥ 5 . percentila SKP-a za dob pedijatrijskog pacijenta. Pacijenti čiji je SKP ispod tih vrijednosti nisu bili ispitivani (vidjeti dio 5.1). Slučajevi simptomatske hipotenzije zabilježeni su u odraslih pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom tokom kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8), naročito u pacijenata dobi od ≥ 65 godina, pacijenta s bolesti bubrega i pacijenata s niskim SKP-om (< 112 mmHg). Kada se započinje terapija ili tokom titracije doze sakubitril/valsartana, potrebno je rutinski pratiti krvni pritisak. Ako dođe do hipotenzije, preporučuje se privremeno postepeno sniženje doze ili prekid primjene Uperia (vidjeti dio 4.2). Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze diuretika, istovremeno primjenjivanih antihipertenziva i liječenje drugih uzroka hipotenzije (npr. hipovolemije). Veća je vjerovatnoća da će se pojaviti simptomatska hipotenzija u pacijenata sa smanjenim volumenom tekućine, npr. zbog liječenja diureticima, ograničenja unosa soli, proljeva ili povraćanja. Snižen nivo natrija i/ili smanjeni volumen tekućine treba korigovati prije početka liječenja sakubitril/valsartanom, međutim, takve korektivne mjere potrebno je pažljivo odvagati u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom.

Oštećenje bubrega

Procjena pacijenata sa zatajenjem srca uvijek treba uključivati procjenu bubrežne funkcije. Pacijenti s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega izloženi su većem riziku od razvoja hipotenzije (vidjeti dio 4.2). Postoji vrlo ograničeno iskustvo s pacijentima s teškim oštećenjem bubrega (procijenjeni GFR < 30 ml/min/1,73m²), te bi ti pacijenti mogli biti izloženi najvećem riziku od hipotenzije (vidjeti dio 4.2). Ne postoji iskustvo u pacijenata sa završnim stadijem bolesti bubrega, te se primjena sakubitril/valsartana ne preporučuje.

Pogoršanje bubrežne funkcije

Primjena sakubitril/valsartana može biti povezana sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ovaj se rizik može dodatno povećati dehidracijom ili istovremenom primjenom nesteroidnih protivupalnih lijekova (NSAID) (vidjeti dio 4.5). Postepeno sniženje doze treba razmotriti u pacijenata u kojih se razvije klinički značajno smanjenje bubrežne funkcije.

Hiperkalijemija

Liječenje se ne smije započeti u odraslih pacijenata s nivoom kalija u serumu $> 5,4$ mmol/l, niti u pedijatrijskih pacijenata sa nivoom $> 5,3$ mmol/l. Primjena sakubitril/valsartana može biti povezana s povećanim rizikom od hiperkalijemije, iako može doći i do hipokalijemije (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se praćenje kalija u serumu, naročito u pacijenata koji imaju faktore rizika kao što su oštećenje bubrega, šećerna bolest ili hipoaldosteronizam ili koji su na prehrani sa visokim udjelom kalija ili koji uzimaju mineralokortikoidne antagoniste (vidjeti dio 4.2). Ako se u pacijenata javi klinički značajna hiperkalijemija, preporučuje se prilagođavanje lijekova koji se istovremeno primjenjuju, ili privremeno postepeno sniženje doze ili trajni prekid primjene. Ako je nivo kalija u serumu $> 5,4$ mmol/l, potrebno je razmotriti prekid primjene Uperia.

Angioedem

Angioedem je zabilježen u pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom. Ako se pojavi angioedem, primjenu Uperia treba odmah prekinuti te pružiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok se znakovi i simptomi u potpunosti i trajno ne povuku. Ne smije se ponovno primijeniti. U slučajevima potvrđenog angioedema kada je oticanje ograničeno na lice i usta, stanje se općenito riješilo bez liječenja, iako su antihistaminici korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom larinksa može biti smrtonosan. Ako je uključen jezik, glotis ili larinks, što može uzrokovati opstrukciju dišnih puteva, potrebno je odmah primijeniti odgovarajuću terapiju, npr. rastvor adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) i/ili mjere potrebne da bi se osigurao otvoreni dišni put.

Pacijenti s angioedemom u anamnezi nisu bili ispitivani. Budući da oni mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema, preporučuje se oprez ako se sakubitril/valsartan koristi u tih pacijenata. Sakubitril/valsartan je kontraindiciran u pacijenata s angioedemom u anamnezi povezanim s prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om ili s nasljednim ili idiopatskim angioedemom (vidjeti dio 4.3).

Pacijenti crne rase imaju veću osjetljivost na razvoj angioedema (vidjeti dio 4.8).

Pacijenti sa stenozom bubrežne arterije

Sakubitril/valsartan može povećati nivo ureje u krvi i kreatinina u serumu u pacijenata s obostranom ili jednostranom stenozom bubrežne arterije. Potreban je oprez u pacijenata sa stenozom bubrežne arterije i preporučuje se praćenje bubrežne funkcije.

Pacijenti sa stepenom IV prema NYHA (engl. New York Heart Association) funkcionalnoj klasifikaciji

Potreban je oprez kada se započinje terapija sakubitril/valsartanom u pacijenata sa stepenom IV prema NYHA funkcionalnoj klasifikaciji zbog ograničenog kliničkog iskustva u toj populaciji.

B-tip natriuretskog peptida (BNP)

BNP nije odgovarajući biomarker zatajenja srca u pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom zato što je supstrat neprilizina (vidjeti dio 5.1).

Pacijenti s oštećenjem jetre

Postoji ograničeno kliničko iskustvo u pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stepen B) ili s AST/ALT vrijednostima višim od dvostruke vrijednosti gornje granice normalnog raspona. U tih pacijenata, izloženost može biti povećana i sigurnost nije utvrđena. Stoga se savjetuje oprez prilikom njegove primjene u tih pacijenata (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Sakubitril/valsartan je kontraindiciran u pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (Child-Pugh stepen C) (vidjeti dio 4.3).

Psihijatrijski poremećaji

Psihijatrijski događaji kao što su halucinacije, paranoja i poremećaji spavanja, u kontekstu psihotičnih događaja, bili su povezani s primjenom sakubitrila/valsartana. Ako pacijent primijeti takve događaje, potrebno je razmotriti obustavu liječenja sakubitrilom/valsartanom.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 97 mg/103 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije koje rezultiraju kontraindikacijom

ACE inhibitori

Istovremena primjena sakubitril/valsartana s ACE inhibitorima je kontraindicirana, jer istovremena inhibicija neprilizina (NEP) i ACE-a može povećati rizik od angioedema. Primjena sakubitril/valsartana ne smije se započinjati do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Terapija ACE inhibitorom ne smije se započinjati do 36 sati nakon zadnje doze sakubitril/valsartana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Aliskiren

Istovremena primjena sakubitril/valsartana i lijekova koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u pacijenata sa šećernom bolesti ili u pacijenata s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.3). Kombinacija sakubitril/valsartana s direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Kombinacija sakubitril/valsartana s aliskirenom je potencijalno povezana s višom

učestalošću neželjenih reakcija kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Interakcije koje rezultiraju time da se ne preporučuje istovremena primjena

Sakubitril/valsartan sadrži valsartan pa se stoga ne smije primjenjivati zajedno s drugim lijekom koji sadrži ARB (vidjeti dio 4.4).

Interakcije koje zahtijevaju mjere opreza

Supstrati OATP1B1 i OATP1B3, npr. statini

In vitro podaci upućuju na to da sakubitril inhibira OATP1B1 i OATP1B3 prenosnike. Uperio stoga može povećati sistemsku izloženost supstratima OATP1B1 i OATP1B3 kao što su statini. Istovremena primjena Uperia povećala je C_{max} atorvastatina i njegovih metabolita za do 2 puta te AUC za do 1,3 puta. Potreban je oprez kada se sakubitril/valsartan primjenjuje istovremeno sa statinima. Nije primjećena klinički značajna interakcija među lijekovima prilikom istovremene primjene simvastatina i Uperia.

PDE5 inhibitori uključujući sildenafil

Dodavanje jednokratne doze sildenafilu sakubitril/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u pacijenata s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog pritiska u poređenju s primjenom samog sakubitril/valsartana. Stoga je potreban oprez kada se započinje liječenje sildenafilom ili drugim PDE5 inhibitorom u pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom.

Kalij

Istovremena primjena diuretika koji štede kalij (triamteren, amilorid), mineralokortikoidnih antagonista (npr. spironolakton, eplerenon), suplemenata kalija, zamjena za soli koje sadrže kalij ili drugih supstance (kao što je heparin) može dovesti do povišenja kalija u serumu, te do povišenja serumskog kreatinina. Preporučuje se praćenje kalija u serumu ako se sakubitril/valsartan primjenjuje istovremeno s tim supstancama (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protivupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)

U starijih pacijenata, pacijenata sa smanjenim volumenom tekućine (uključujući one na terapiji diureticima), ili pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom, istovremena primjena sakubitril/valsartana i NSAID-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije kada se započinje ili modificira liječenje u pacijenata na sakubitril/valsartanu koji istovremeno uzimaju NSAID-e (vidjeti dio 4.4).

Litij

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tokom istovremene primjene litija s ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući sakubitril/valsartan. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje. Ako se pokaže da je neophodna primjena kombinacije, preporučuje se pažljivo praćenje nivo litija u serumu. Ako se koristi i diuretik, rizik od toksičnosti litija može se dodatno povećati.

Furosemid

Istovremena primjena sakubitril/valsartana i furosemida nije imala učinka na farmakokinetiku sakubitril/valsartana, ali je smanjila C_{max} furosemida za 50% i AUC za 28%. Iako nije bilo relevantne promjene u volumenu urina, izlučivanje natrija putem urina smanjilo se u roku od 4 sata i 24 sata nakon istovremene primjene. Prosječna dnevna doza furosemida bila je nepromijenjena u odnosu na početnu do kraja ispitivanja PARADIGM-HF u pacijenat liječenih sakubitril/valsartanom.

Nitrati, npr. nitroglicerina

Nije bilo interakcije između sakubitril/valsartana i intravenski primijenjenog nitroglicerina s obzirom na smanjenje krvnog pritiska. Istovremena primjena nitroglicerina i sakubitril/valsartana bila je povezana s terapijskom razlikom od 5 otkucaja u srčanoj frekvenciji u poređenju s primjenom samog nitroglicerina. Sličan učinak na srčanu frekvenciju može se javiti kada se sakubitril/valsartan istovremeno primjenjuje sa sublingvalnim, oralnim ili transdermalnim nitratima. Općenito, nije potrebno prilagođavanje doze.

OATP i MRP2 prijenosnici

Aktivni metaboliti sakubitrla (LBQ657) i valsartana su supstrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; valsartan je također supstrat MRP2. Stoga, istovremena primjena sakubitrlil/valsartana s inhibitorima OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (npr. rifampicinom, ciklosporinom), OAT1 (npr. tenofovirom, cidofovirom) ili MRP2 (npr. ritonavirovom) može povećati sistemsku izloženost LBQ657 ili valsartanu. Potrebno je primijeniti odgovarajući oprez kod započinjanja ili završavanja istovremenog liječenja s takvim lijekovima.

Metformin

Istovremena primjena sakubitrlil/valsartana s metforminom smanjila je i C_{max} i AUC metformina za 23%. Klinička relevantnost tih nalaza nije poznata. Stoga je potrebno ocijeniti klinički status pacijenta kada se započinje terapija sakubitrlil/valsartanom u pacijenta koji primaju metformin.

Bez značajne interakcije

Nije bila uočena klinički značajna interakcija kada se sakubitrlil/valsartan primjenjivao istovremeno s digoksinom, varfarinom, hidrohlorotiazidom, amlodipinom, omeprazolom, karvedilolom ili kombinacijom levonorgestrel/etinil estradiol.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena sakubitrlil/valsartana se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće, te je kontraindiciran tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Valsartan

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće nije zaključen; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s ARB-ovima, slični rizici mogu postojati i za ovu grupu lijekova. Ukoliko nastavak terapije ARB-om nije neophodan, pacijentice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje ARB-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju. Poznato je da izloženost terapiji ARB-ovima tokom drugog i trećeg tromjesečja u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju).

Ako je do izloženosti ARB-ovima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale ARB-ove treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dio 4.3).

Sakubitrlil

Ne postoje podaci o primjeni sakubitrlila u trudnica. Ispitivanja u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Sakubitrlil/valsartan

Ne postoje podaci o primjeni sakubitrlil/valsartana u trudnica. Ispitivanja sakubitrlil/valsartana u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sakubitrlil/valsartan u majčino mlijeko. Sastojci Uperia, sakubitrlil i valsartan, izlučivali su se u mlijeko štakora u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalnog rizika od neželjenih reakcija u dojene novorođenčadi/dojenčadi, on se ne preporučuje tokom dojenja. Potrebno je odlučiti treba li se suzdržati od dojenja ili prekinuti primjenu sakubitrlil/valsartana tokom dojenja, uzimajući u obzir važnost Uperia za majku.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku sakubitril/valsartana na ljudsku plodnost. Nije dokazano narušavanje plodnosti u ispitivanjima u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Sakubitril/valsartan malo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Kod upravljanja vozilima ili rada sa mašinama, trebalo bi uzeti u obzir da povremeno može doći do omaglice ili umora.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u odraslih tokom liječenja sakubitril/valsartanom bile su hipotenzija (17.6%), hiperkalijemija (11.6%) i oštećenje bubrega (10.1%) (vidjeti dio 4.4). Angioedem je prijavljen u pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom (vidjeti opis odabranih neželjenih reakcija).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su poredane po klasifikaciji organskih sistema i zatim po učestalosti, pri čemu su najučestalije navedene prve, prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene redom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tabela 2 Popis neželjenih reakcija

Klasifikacija organskih sistema	Preporučeni izraz	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija	Često
Poremećaji imunog sistema	Preosjetljivost	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalijemija*	Vrlo često
	Hipokalijemija	Često
	Hipoglikemija	Često
	Hiponatrijemija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Halucinacije**	Rijetko
	Poremećaji spavanja	Rijetko
	Paranoja	Vrlo rijetko
Poremećaji nervnog sistema	Omaglica	Često
	Glavobolja	Često
	Sinkopa	Često
	Posturalna omaglica	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija*	Vrlo često
	Ortostatska hipotenzija	Često
Poremećaji respiratornog sistema, toraksa i medijastinuma	Kašalj	Često
Poremećaji probavnog sistema	Proljevanje	Često
	Mučnina	Često
	Gastritis	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Manje često
	Osip	Manje često
	Angioedem*	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Oštećenje bubrega*	Vrlo često
	Zatajenje bubrega (zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega)	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Često
	Astenija	Često

*Vidjeti opis odabranih neželjenih reakcija.

**Uključujući slušne i vidne halucinacije

Opis odabranih neželjenih reakcija

Angioedem

Angioedem je prijavljen u pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom. U ispitivanju PARADIGM-HF, angioedem je bio zabilježen u 0,5% pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom, u poređenju s 0,2% pacijenata liječenih enalaprilom. Viša incidenca angioedema bila je uočena u pacijenata crne rase liječenih sakubitril/valsartanom (2,4%) i enalaprilom (0,5%) (vidjeti dio 4.4).

Hiperkalijemija i kalij u serumu

U ispitivanju PARADIGM-HF, hiperkalijemija i koncentracije kalija u serumu >5.4 mmol/l bile su prijavljene u 11,6% i 19,7% pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom, odnosno u 14,0% i 21,1% pacijenata liječenih enalaprilom.

Krvni pritisak

U ispitivanju PARADIGM-HF, hipotenzija i klinički značajan nizak sistolni krvni pritisak (<90 mmHg i smanjenje od početne vrijednosti >20 mmHg) su bili prijavljeni u 17,6% i 4,76% pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom, odnosno u 11,9% i 2,67% pacijenata liječenih enalaprilom.

Oštećenje bubrega

U ispitivanju PARADIGM-HF, oštećenje bubrega je prijavljeno u 10,1% pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom, te u 11,5% pacijenata liječenih enalaprilom.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju PANORAMA-HF, sigurnost sakubitril/valsartana procjenjivala se u randomiziranom, aktivno kontrolisanom, 52-sedmičnom ispitivanju u 375 pedijatrijskih pacijenata sa srčanim zatajenjem (engl. *heart failure*, HF) u dobi od 1 mjeseca do <18 godina, u poređenju sa enalaprilom. Sigurnosni profil opažen u pedijatrijskih pacijenata u dobi od 1 mjeseca do <18 godina koji su primali sakubitril/valsartan u terapiji bio je sličan profilu opaženom u odraslih pacijenata. Sigurnosni podaci u pacijenata u dobi od 1 mjesec do <1 godine su ograničeni.

Dostupni su ograničeni sigurnosni podaci u pedijatrijskih pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre ili umjerenim do teškim oštećenjem bubrega.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju u ljudi. Jednokratna doza sakubitril/valsartana od 583 mg sakubitri/617 mg valsartana i višestruke doze od 437 mg sakubitri/463 mg valsartana (14 dana) bile su ispitivane u zdravih odraslih dobrovoljaca i dobro su se podnosile.

Hipotenzija je najvjerovatniji simptom predoziranja zbog učinaka sakubitril/valsartana na smanjenje krvnog pritiska. Potrebno je osigurati simptomatsko liječenje.

Nije vjerovatno da će se lijek ukloniti hemodijalizom zbog visokog stepena vezanja za proteine (vidjeti dio

5.2).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: supstance koje djeluju na renin-angiotenzinski sistem; blokatori receptora angiotenzina II, druge kombinacije, ATK oznaka: C09DX04

Mehanizam djelovanja

Sakubitril/valsartan pokazuje mehanizam djelovanja inhibitora angiotenzinskog receptora i neprilizina tako što istovremeno inhibira neprilizin (neutralna endopeptidaza; NEP) putem LBQ657, aktivnog metabolita prolijeka sakubitrila, te blokira receptor angiotenzina II tip 1 (AT1) putem valsartana. Komplementarne kardiovaskularne koristi sakubitril/valsartana u pacijenata sa zatajenjem srca pripisuju se povećanju količine peptida koje neprilizin razgrađuje, kao što su natriuretski peptidi (NP), pomoću LBQ657 i istovremenoj inhibiciji učinaka angiotenzina II od strane valsartana. NP-i ostvaruju svoje učinke aktiviranjem, za membranu vezanih, receptora sparenih s guanilil ciklazom, što rezultira povišenim koncentracijama drugog glasnika cikličkog guanozin monofosfata (cGMP), što bi moglo rezultirati vazodilatacijom, natriurezom i diurezom, povećanjem glomerularne filtracije i protoka krvi kroz bubrege, inhibicijom otpuštanja renina i aldosterona, smanjenjem simpatičke aktivnosti, te antihipertrofičnim i antifibrotičkim učincima.

Valsartan inhibira štetne kardiovaskularne i renalne učinke angiotenzina II tako što selektivno blokira AT1 receptor te također inhibira otpuštanje aldosterona ovisno o angiotenzinu II. To sprječava održanu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema koja bi rezultirala vazokonstrikcijom, zadržavanjem natrija i tekućine putem bubrega, aktivacijom ćelijskog rasta i proliferacije te naknadnim maladaptivnim kardiovaskularnim remodeliranjem.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci sakubitril/valsartana ocjenjivani su nakon primjene jednokratne i višekratnih doza u zdravih ispitanika i u pacijenata sa zatajenjem srca, te su u skladu s istovremenom inhibicijom neprilizina i blokadom RAAS-a. U 7-dnevnom ispitivanju kontrolisanom valsartanom u pacijenata sa sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF), primjena sakubitril/valsartana rezultirala je početnim povećanjem natriureze, povećanjem koncentracije cGMP-a u mokraći, te smanjenim nivoima u plazmi srednje-regionalnog proatrijalnog natriuretskog peptida (MR-proANP) i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) u poređenju s valsartanom. U 21-dnevnom ispitivanju u pacijenata s HFrEF-om, sakubitril/valsartan je značajno povećao ANP i cGMP u mokraći te cGMP u plazmi, a smanjio NT-proBNP, aldosteron i endotelin-1 u plazmi u poređenju s početnim vrijednostima. AT1 receptor je također blokiran što je dokazano povećanom aktivnosti renina u plazmi i koncentracijama renina u plazmi. U ispitivanju PARADIGM-HF, sakubitril/valsartan je smanjio NT-proBNP u plazmi i povećao BNP u plazmi i cGMP u mokraći u poređenju s enalaprilom. U ispitivanju PANORAMA-HF, smanjeni NT-proBNP bio je opažen u 4. i 12. sedmici za sakubitril/valsartan (40,2% i 49,8%) i enalapril (18,0% i 44,9%) u poređenju sa početnim vrijednostima. Nivoi NT-proBNP-a nastavile su se smanjivati za vrijeme trajanja ispitivanja uz smanjenje od 65,1% za sakubitril/valsartan i 61,6% za enalapril u 52. sedmici u poređenju sa početnim vrijednostima. BNP nije prikladan biomarker zatajenja srca u pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom zato što je BNP supstrat neprilizina (vidjeti dio 4.4). NT-proBNP nije supstrat neprilizina i stoga je prikladniji biomarker.

U temeljnom kliničkom ispitivanju QTc intervala u zdravih muških ispitanika, jednokratne doze sakubitril/valsartana od 194 mg sakubitrila/206 mg valsartana te 583 mg sakubitrila/617 mg valsartana nisu imale učinak na srčanu repolarizaciju.

Neprilizin je jedan od mnogih enzima uključenih u klirens amiloida- β (A β) iz mozga i cerebrospinalne tekućine. Primjena sakubitril/valsartana 194 mg sakubitrila/206 mg valsartana jedanput na dan tokom dvije

sedmice u zdravih ispitanika bila je povezana s povećanjem A β 1-38 u cerebrospinalnoj tekućini u poređenju s placebo; nije bilo promjena u koncentracijama A β 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini. Klinička relevantnost ovog nalaza nije poznata (vidjeti dio 5.3).

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, ključno ispitivanje faze 3 je bilo multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u 8442 pacijenata u kojem se upoređivao sakubitril/valsartan s enalaprilom, gdje su oba lijeka primjenjivana u odraslih pacijenata s hroničnim zatajenjem srca, NYHA klase II-IV i smanjenom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula [LVEF] \leq 40%, kasnije izmijenjeno u \leq 35%) uz druge terapije za zatajenje srca. Primarni kompozitni ishod obuhvatio je kardiovaskularnu (KV) smrt ili hospitalizaciju zbog zatajenja srca. Bolesnici koji su imali SKP <100 mmHg, teško oštećenje bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) i teško oštećenje jetre bili su isključeni kod probira i stoga nisu bili prospektivno ispitivani.

Prije sudjelovanja u ispitivanju bolesnici su bili dobro liječeni standardnom terapijom koja je uključivala ACE inhibitore/ARB-ove (>99%), beta blokatore (94%), mineralokortikoidne antagoniste (58%) i diuretike (82%). Medijan trajanja praćenja bio je 27 mjeseci, a bolesnici su se liječili do 4,3 godine.

Bolesnici su trebali prekinuti postojeću terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om te ući u uzastopno jednostruko slijepo ulazno razdoblje tokom kojeg su primali terapiju enalaprilom 10 mg dvaput na dan, nakon čega je slijedilo jednostruko slijepo liječenje sakubitril/valsartanom 100 mg dvaput na dan, povećano na 200 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.8 za prekide tokom tog razdoblja). Zatim su bili randomizirani u dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja tokom kojeg su primali ili sakubitril/valsartan 200 mg ili enalapril 10 mg dvaput na dan [sakubitril/valsartan (n=4209); enalapril (n=4233)].

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

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

Sakubitril/valsartan je bio superioran u odnosu na enalapril, smanjujući rizik od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog zatajenja srca na 21,8% u poređenju s 26,5% u pacijenata liječenih enalaprilom. Apsolutna smanjenja rizika bila su 4,7% za kompozitni ishod KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajenja srca, 3,1% samo za KV smrt te 2,8% samo za prvu hospitalizaciju zbog zatajenja srca. Relativno smanjenje rizika iznosilo je 20% u odnosu na enalapril (vidjeti Tabelu 3). Ovaj je učinak bio uočen rano i održao se za vrijeme trajanja ispitivanja (vidjeti Sliku 1). Obje su komponente doprinijele smanjenju rizika. Iznenađna smrt predstavljala je 45% kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 20% u pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom u poređenju s pacijentima liječenim enalaprilom (omjer rizika (HR) 0,80, p=0,0082). Srčano zatajenje je uzrokovalo 26% kardiovaskularnih smrtnih slučajeva i smanjeno je za 21% u pacijenata liječenih sakubitrilom/valsartanom u poređenju sa pacijentima liječenim enalaprilom (HR 0,79, p=0,0338).

Ovo smanjenje rizika bilo je dosljedno uočavano u podgrupama koje su uključivale: spol, dob, rasu, geografiju, NYHA klasu (II/III), ejekcijsku frakciju, bubrežnu funkciju, šećernu bolest ili hipertenziju u anamnezi, prijašnju terapiju za zatajenje srca i fibrilaciju atriya.

Sakubitril/valsartan je poboljšao preživljavanje uz značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka od 2,8%

(sakubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). Relativno smanjenje rizika bilo je 16% u poređenju s enalaprilom (vidjeti Tabelu 3).

Tabela 3 Učinak liječenja za primarni kompozitni ishod, njegove komponente i smrtnost od svih uzroka tokom medijana praćenja od 27 mjeseci

	Sakubitril/valsartan N=4187# n (%)	Enalapril N=4212# n (%)	Omjer rizika (95% CI)	Relativno smanjenje rizika	p-vrijednost ***
Primarni kompozitni ishod KV smrti i hospitalizacija zbog zatajenja srca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Pojedinačne komponente primarnog kompozitnog ishoda					
KV smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prva hospitalizacija zbog zatajenja srca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Sekundarni ishod					
Smrtnost od svih uzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

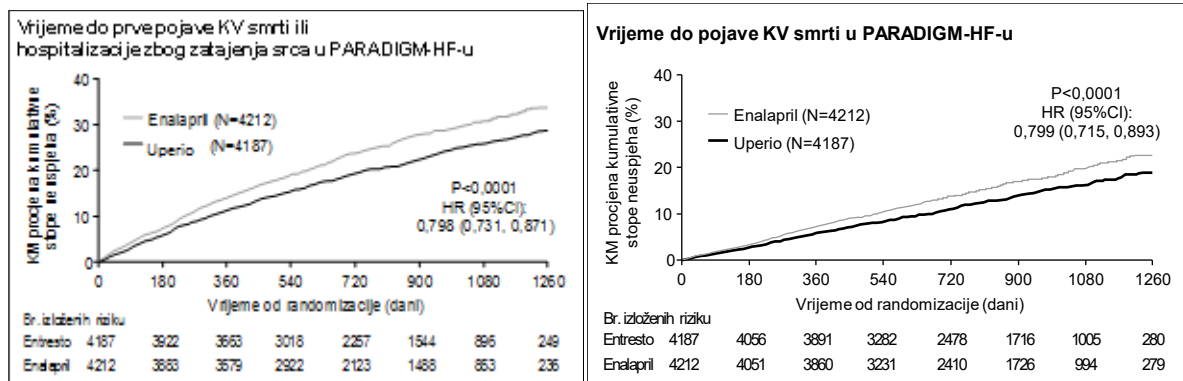
*Primarni ishod bio je definisan kao vrijeme do prvog događaja KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajenja srca.

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

*** Jednostrana p-vrijednost

Potpuni set za analizu

Slika 1 Kaplan-Meierove krivulje za primarni kompozitni ishod i komponentu KV smrti



TITRATION

TITRATION je bilo 12-sedmično ispitivanje sigurnosti i podnošljivosti u 538 pacijenata s hroničnim zatajenjem srca (NYHA klasa II-IV) i sistolnom disfunkcijom (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula $\leq 35\%$) koji nisu nikada primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili su bili na terapiji različitim dozama ACE inhibitora ili ARB-a prije ulaska u ispitivanje. Pacijenti su primali početnu dozu sakubitril/valsartana od 50 mg dvaput na dan te bili titrirani na 100 mg dvaput na dan, zatim na ciljnu dozu od 200 mg dvaput na dan, s režimom doziranja od 3 sedmice ili od 6 sedmica.

Više je pacijenata, koji nikada prije nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili koji su bili na terapiji niskom dozom (ekvivalentno < 10 mg enalapрила/dan), moglo postići i održati dozu sakubitril/valsartana od 200 mg kada se doza titrirala prema većoj tokom 6 sedmica (84,8%) u odnosu na 3 sedmice (73,6%). Ukupno je 76% pacijenata postiglo i održalo ciljnu dozu Uperia 200 mg dvaput na dan bez ikakvog prekida u doziranju ili postepeno sniženje doze tokom 12 sedmica.

Pedijatrijska populacija

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, ispitivanje faze 3, bilo je multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u kojem su se poredili sakubitril/valsartan i enalapril u 375 pedijatrijskih pacijenata u dobi od 1 mjeseca do <18 godina sa srčanim zatajenjem zbog sistemske sistoličke disfunkcije lijeve komore (LVEF \leq 45% ili frakcionalno skraćanje \leq 22,5%). Primarni cilj bio je utvrditi da li je sakubitril/valsartan superioran u odnosu na enalapril u pedijatrijskih pacijenata s HF-om za vrijeme trajanja liječenja od 52 sedmice na temelju mjere ishoda u vidu globalnog ranga. Primarna mjera ishoda u vidu globalnog ranga izvedena je rangiranjem pacijenata (od najgoreg do najboljeg ishoda) na temelju kliničkih događaja kao što su smrt, uvođenje mehaničkog održavanja života, uvrštavanje na popis za hitnu transplantaciju srca, pogoršanje HF-a, mjere funkcionalnog kapaciteta (rezultati za NYHA/ROSS) i simptomi HF-a prema prijavama pacijenata (Ljestvica pacijentovog općeg dojma [PGIS, od engl. *Patient Global Impression Scale*]). Pacijenti sa sistemskom desnom komorom ili jednom komorom i pacijenti s restriktivnom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom bili su isključeni iz ispitivanja. Ciljna doza održavanja sakubitril/valsartana bila je 2,3 mg/kg dvaput na dan u pedijatrijskih pacijenata u dobi od 1 mjeseca do <1 godine te 3,1 mg/kg dvaput na dan u pacijenata u dobi od 1 do <18 godina uz najveću dozu od 200 mg dvaput na dan. Ciljna doza održavanja enalapрила bila je 0,15 mg/kg dvaput na dan u pedijatrijskih pacijenata u dobi od 1 mjeseca do <1 godine te 0,2 mg/kg dvaput na dan u pacijenata u dobi od 1 do <18 godina uz najveću dozu od 10 mg dvaput na dan.

U ispitivanju je 9 pacijenata bilo u dobi od 1 mjeseca do <1 godine, 61 pacijent je bio u dobi od 1 godine do <2 godine, 85 pacijenata je bilo u dobi od 2 do <6 godina, a 220 pacijenata je bilo u dobi od 6 do <18 godina. Na početku je 15,7% pacijenata bilo NYHA/ROSS klase I, 69,3% bilo je klase II, 14,4% bilo je klase III, a 0,5% bilo je klase IV. Srednja vrijednost LVEF-a bila je 32%. Najčešći osnovni uzroci zatajivanja srca bili su povezani sa kardiomiopatijom (63,5%). Prije učestvovanja u ispitivanju pacijenti su se najčešće liječili ACE inhibitorima/ARB-ovima (93%), beta-blokatorima (70%), antagonistima aldosterona (70%) i diureticima (84%).

Omjer izgleda prema Mann-Whitneyu za primarnu mjeru ishoda u vidu globalnog ranga bio je 0,907 (95% CI 0,72; 1,14), numerički u korist sakubitril/valsartana (vidjeti Tabelu 4). Sakubitril/valsartan i enalapril pokazali su uporediva klinički relevantna poboljšanja sekundarnih mjera ishoda u vidu promjene NYHA/ROSS klase i rezultata za PGIS u odnosu na početne. U 52. sedmici su promjene NYHA/ROSS funkcionalne klase u odnosu na početnu bile sljedeće: poboljšana u 37,7% odnosno 34,0%; nepromijenjena u 50,6% odnosno 56,6%; pogoršana u 11,7% odnosno 9,4% pacijenata za sakubitril/valsartan odnosno enalapril. Slično tome, promjene rezultata za PGIS u odnosu na početni bile su: poboljšani u 35,5% odnosno 34,8%; nepromijenjeni u 48,0% odnosno 47,5%; pogoršani u 16,5% odnosno 17,7% pacijenata za sakubitril/valsartan odnosno enalapril. NT-proBNP je bio znatno smanjen u odnosu na početni u obje terapijske skupine. Razmjer smanjenja NT-proBNP-a sa Uperiom bio je sličan razmjeru opaženom u odraslih pacijenata sa srčanim zatajenjem u ispitivanju PARADIGM-HF. Budući da je sakubitril/valsartan poboljšao ishode i smanjio NT-proBNP u ispitivanju PARADIGM-HF, smanjeni NT-proBNP uz simptomatska i funkcionalna poboljšanja u odnosu na početak opažena u ispitivanju PANORAMA-HF smatrala su se razumnom osnovom za donošenje zaključka o kliničkim koristima u pedijatrijskih pacijenata sa srčanim zatajenjem. Bilo je premalo pacijenata mlađih od 1 godine da bi se mogla ocijeniti djelotvornost sakubitril/valsartana u toj dobnj skupini.

Tabela 4 Učinak liječenja na primarnu mjeru ishoda u vidu globalnog ranga u ispitivanju PANORAMA-HF

	Sakubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Učinak liječenja
Primarna mjera ishoda u vidu globalnog ranga	Vjerovatnost povoljnog ishoda (%)*	Vjerovatnost povoljnog ishoda (%)*	Izgledi** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*% vjerovatnosti povoljnog ishoda ili Mann-Whitney vjerovatnost (MWP) za primijenjeno liječenje procijenjeno je na temelju postotka dobitaka parovnih poređenja globalnog ranga između pacijenata liječenih sakubitril/valsartanom naspram pacijenata liječenih enalaprilom (svaki viši rezultat računa se kao jedan dobitak, a svaki jednaki rezultat računa se kao pola dobitka).

**Omjer izgleda prema Mann-Whitney-u izračunat je kao procijenjeni MWP za enalapril podijeljen s procijenjenim MWP za sakubitril/valsartan, pri čemu su izgledi <1 bili u korist sakubitril/valsartana, a >1 u korist enalapрила.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

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

Odrasla populacija

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, sakubitril/valsartan se disocira u valsartan i prolijek sakubitril. Sakubitril se dalje metabolizira u aktivni metabolit LBQ657. Oni postižu maksimalne koncentracije u plazmi za 2 sata, 1 sat, odnosno 2 sata. Procjenjuje se da je apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene sakubitrila i valsartana više od 60%, odnosno 23%.

Nakon doziranja sakubitril/valsartana dvaput na dan, nivoi sakubitrila, LBQ657 i valsartana u stanju dinamičke ravnoteže se postižu za tri dana. U stanju dinamičke ravnoteže, sakubitril i valsartan se značajno ne akumuliraju, dok se LBQ657 akumulira 1,6 puta. Primjena s hranom nema klinički značajan utjecaj na sistemske izloženosti sakubitrila, LBQ657 i valsartana. Sakubitril/valsartan se može primjenjivati uz hranu ili bez nje.

Distribucija

Sakubitril, LBQ657 i valsartan se u velikoj mjeri vežu za proteine u plazmi (94-97%). Na osnovu poređenja izloženosti plazme i cerebrospinalne tekućine, LBQ657 prelazi krvno-moždanu barijeru u ograničenoj mjeri (0,28%). Prosječni prividni volumen distribucije valsartana i sakubitrila bio je 75 litara odnosno 103 litre.

Biotransformacija

Sakubitril lako prelazi u LBQ657 pomoću karboksilesteraza 1b i 1c; LBQ657 se dalje ne metabolizira u značajnom obimu. Valsartan se minimalno metabolizira, budući da se samo oko 20% doze vraća u obliku metabolita. Utvrđen je hidrosilni metabolit valsartana u plazmi pri niskim koncentracijama (<10%).

Budući da je metabolizam sakubitrila i valsartana posredovan CYP450 enzimima minimalan, ne očekuje se da će istovremena primjena lijekova koji utječu na CYP450 enzime utjecati na farmakokinetiku.

In vitro metabolička ispitivanja ukazuju na to da je potencijal za interakcije s lijekovima na osnovu CYP450 nizak, budući da je metabolizam sakubitril/valsartana putem CYP450 enzima ograničen. Sakubitril/valsartan ne inducira niti inhibira CYP450 enzime.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene, 52-68% sakubitrila (prvenstveno kao LBQ657) i ~13% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se mokraćom; 37-48% sakubitrila (prvenstveno kao LBQ657) i 86% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se stolicom.

Sakubitril, LBQ657 i valsartan eliminiraju se iz plazme sa srednjim vremenom polueliminacije ($T_{1/2}$) od otprilike 1,43 sata, 11,48 sati, odnosno 9,90 sati.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitrila, LBQ657 i valsartana bila je otprilike linearna u rasponu doza sakubitril/valsartana od 24 mg sakubitrila/26 mg valsartana do 97 mg sakubitrila/103 mg valsartana.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

Uočena je korelacija između bubrežne funkcije i sistemske izloženosti LBQ657 u pacijenata sa blagim do teškim oštećenjem bubrega. Izloženost LBQ657 u pacijenata sa umjerenim ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i teškim oštećenjem bubrega ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bila je 1,4-puta odnosno 2,2-puta viša u poređenju sa pacijentima sa blagim oštećenjem bubrega ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) koji su bili najveća grupa pacijenata uključena u PARADIGM-HF. Sistemska izloženost valsartana bila je slična u pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem bubrega i onih sa blagim oštećenjem bubrega. Nisu provedena ispitivanja u pacijenata koji su na dijalizi. Međutim, LBQ657 i valsartan u velikoj se mjeri vežu za proteine u plazmi i stoga je malo vjerovatno da će se ukloniti dijalizom.

Oštećenje jetre

U pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre, izloženosti sakubitrilu povećale su se za 1,5, odnosno 3,4 puta, LBQ657 za 1,5, odnosno 1,9 puta, a valsartanu za 1,2, odnosno 2,1 puta, u poređenju s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Međutim, u pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem jetre izloženosti slobodnih koncentracija LBQ657 povećale su se za 1,47 odnosno 3,08 puta, a izloženosti slobodnih koncentracija valsartana povećale su se za 1,09 odnosno 2,20 puta, u poređenju s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Sakubitril/valsartan nije bio ispitan u pacijenata s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Učinak spola

Farmakokinetika sakubitril/valsartana (sakubitrila, LBQ657 i valsartana) slična je između muških i ženskih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika sakubitril/valsartana ocjenjivala se u pedijatrijskih pacijenata sa srčanim zatajenjem u dobi od 1 mjesec do <1 godine te od 1 godine do <18 godina i ukazala je da je farmakokinetički profil sakubitril/valsartana u pedijatrijskih i odraslih pacijenata sličan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci (uključujući ispitivanja s komponentama sakubitrilom i valsartanom i/ili sakubitril/valsartanom) ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i plodnosti.

Plodnost, razmnožavanje i razvoj

Liječenje sakubitril/valsartanom tokom organogeneze rezultiralo je povećanom embriofetalnom smrtnosti u štakora pri dozama ≥ 49 mg sakubitrila/51 mg valsartana/kg/dan ($\leq 0,72$ puta najveće preporučene doze za ljude [MRHD] na temelju AUC-a) i u zečeva pri dozama $\geq 4,9$ mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan (2 odnosno 0,03 puta MRHD-a na temelju AUC-a valsartana, odnosno LBQ657). On je teratogen na osnovu niske incidence fetalne hidrocefalije, povezano s toksičnim dozama za majku, što je bilo uočeno u zečeva uz dozu sakubitril/valsartana $\geq 4,9$ mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Kardiovaskularne abnormalnosti (uglavnom kardiomegalija) uočene su u fetusa zečeva pri dozama koje nisu toksične za majku (1,46 mg sakubitrila/1,54 mg valsartana/kg/dan). Blago povećanje dvije varijacije fetusnog skeleta (deformisana sternebra, dvostrana osifikacija sternebre) bilo je uočeno u zečeva pri dozi sakubitril/valsartana od 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Štetni embriofetalni učinci sakubitril/valsartana pripisuju se antagonističkoj aktivnosti prema angiotenzinskom receptoru (vidjeti dio 4.6).

Liječenje sakubitrilom tokom organogeneze rezultiralo je embriofetalnom smrtnošću i embriofetalnom toksičnošću (smanjena fetalna tjelesna težina i malformacije skeleta) u zečeva pri dozama povezanima s maternalnom toksičnošću (500 mg/kg/dan; 5,7 puta MRHD-a na temelju AUC-a LBQ657). Blago generalizirana odgoda osifikacije bila je uočena u dozama >50 mg/kg/dan. Taj nalaz se ne smatra štetnim. Nisu uočeni dokazi embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti u štakora liječenih sakubitrilom. Embriofetalni nivo bez opaženih štetnih učinaka (NOAEL) za sakubitril bio je najmanje 750 mg/kg/dan u štakora i 200 mg/kg/dan u zečeva (2,2 puta MRHD-a na temelju AUC-a LBQ657).

Ispitivanja pred- i postnatalnog razvoja u štakora provedena sa sakubitrilom u visokim dozama do 750 mg/kg/dan (2,2 puta MRHD-a na osnovu AUC-a) i valsartanom u dozama do 600 mg/kg/dan (0,86 puta MRHD-a na osnovu AUC-a) ukazuju na to da liječenje sakubitril/valsartanom tokom organogeneze, gestacije i laktacije može utjecati na razvoj i preživljenje mladunčadi.

Ostali neklinički nalazi

Sakubitril/valsartan

Učinci sakubitril/valsartana na koncentracije amiloida- β u cerebrospinalnoj tekućini i moždanom tkivu ocijenjeni su u mladih (2-4 godine starosti) cynomolgus majmuna liječenih sakubitril/valsartanom (24 mg sakubitrila/26 mg valsartana/kg/dan) tokom dvije sedmice. U ovom ispitivanju klirens $A\beta$ -a u cerebrospinalnoj tekućini u cynomolgus majmuna bio je smanjen, povećavajući nivoe $A\beta$ 1-40, 1-42 i 1-38 u cerebrospinalnoj tekućini; nije bilo odgovarajućeg povećanja nivoa $A\beta$ -a u mozgu. Povećanja $A\beta$ 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini nisu bila uočena u dvosedmičnom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 5.1). Uz to, u toksikološkom ispitivanju u cynomolgus majmuna liječenih sakubitril/valsartanom u dozi od 146 mg sakubitrila/154 mg valsartana/kg/dan tokom 39 sedmica, nije bilo dokaza prisutnosti amiloidnih plakova u mozgu. Amiloidni sadržaj nije, međutim, bio kvantitativno mjereno u ovom ispitivanju.

Sakubitril

U juvenilnih štakora liječenih sakubitrilom (postnatalni dani od 7. do 70.), došlo je do smanjenja razvoja koštane mase i produženja kosti povezanih s dobi uz otprilike dvostruku AUC izloženost aktivnom metabolitu sakubitrila, LBQ657, na temelju pedijatrijske kliničke doze sakubitril/valsartana od 3,1 mg/kg dvaput na dan. Mehanizam tih nalaza u juvenilnih štakora pa time i relevantnost za ljudsku pedijatrijsku populaciju nisu poznati. Ispitivanje u odraslih štakora pokazalo je samo minimalan prolazan inhibitory učinak na mineralnu gustoću kostiju, ali ne na bilo koje druge parametre relevantne za rast kostiju, što ukazuje da nema relevantnog učinka sakubitrila na kosti u populacijama odraslih pacijenata pod normalnim uslovima. Međutim, blaga prolazna interferencija sakubitrila s ranom fazom zacjeljivanja prijeloma u odraslih ne može se isključiti. Klinički podaci u pedijatrijskih pacijenata (ispitivanje PANORAMA-HF) nisu pokazali dokaze da sakubitril/valsartan utiče na tjelesnu težinu, visinu, opseg glave i stopu prijeloma. Gustoća kostiju nije bila mjerena u ispitivanju. Međutim, dugoročni pedijatrijski podaci o rastu (kostiju) i stopama prijeloma nisu dostupni.

Valsartan

Kod juvenilnih štakora liječenih valsartanom (postnatalni dani od 7. do 70.), doze već od 1 mg/kg/dan proizvele su trajne ireverzibilne promjene na bubrezima koje su odgovarale tubularnoj nefropatiji (ponekad popraćene nekrozom tubularnog epitela) i dilataciju zdjelice. Te promjene na bubrezima predstavljaju očekivani pretjerani farmakološki učinak inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatora angiotenzina II tipa 1; takvi se učinci uočavaju ako se štakori liječe tokom prvih 13 dana života. Ovo se razdoblje podudara s 36 sedmica gestacije u ljudi, koje bi se povremeno moglo produžiti do 44 sedmice nakon začeća u ljudi. Funkcionalno sazrijevanje bubrega proces je koji se odvija tokom prve godine života u ljudi. Posljedično tomu ne može se isključiti klinička relevantnost u pedijatrijskih pacijenata mlađih od 1 godine, dok preklinički podaci ne ukazuju na sigurnosni problem za pedijatrijske pacijente starije od 1 godine.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

Mikrokristalna celuloza
Niskosupstituirana hidroksipropilceluloza
Krospovidon, tip A
Magnezijev stearat
Talk
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica

Uperio 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Hipromeloza, supstitucijski tip 2910 (3 mPa s)
Titanijev dioksid (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, crni (E172)

Uperio 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Hipromeloza, supstitucijski tip 2910 (3 mPa s)
Titanijev dioksid (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, žuti (E172)

Uperio 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Hipromeloza, supstitucijski tip 2910 (3 mPa s)
Titanijev dioksid (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok upotrebe

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30° C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

PVC/PVDC/aluminij blisteri. Jedan blister sadrži 14 filmom obloženih tableta.

Uperio 24 mg/26 mg sadrže 28 filmom obloženih tableta u pakovanju.

Uperio 49 mg/51 mg sadrže 56 filmom obloženih tableta u pakovanju.

Uperio 97 mg/103 mg sadrže 56 filmom obloženih tableta u pakovanju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35, Basel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Novartis Farma SpA
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Italija

Lek farmacevtska družba d.d.
Poslovna enota Proizvodnja Lendava
Trimlini 2D
9220 Lendava
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novartis BA d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Uperio filmom obložene tablete 28 x (24 mg+26 mg): 04-07.3-2-10992/20 od 29.11.2021.

Uperio filmom obložene tablete 56 x (49 mg+51 mg): 04-07.3-2-10993/20 od 29.11.2021.

Uperio filmom obložene tablete 56 x (97 mg+103 mg): 04-07.3-2-10994/20 od 29.11.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA : 09.07.2024.