

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 24 mg/26 mg comprimate filmate
Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 49 mg/51 mg comprimate filmate
Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 97 mg/103 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 24 mg/26 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sacubitril sodic și valsartan disodic echivalent cu sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg.

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 49 mg/51 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sacubitril sodic și valsartan disodic echivalent cu sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg.

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 97 mg/103 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sacubitril sodic și valsartan disodic echivalent cu sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 24 mg/26 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, de culoare albă, biconvex, oval, marcat cu „S7V” pe o față și „L1” pe cealaltă față. Dimensiunile aproximative ale comprimatului: 13 mm x 5 mm.

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 49 mg/51 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, de culoare roz, biconvex, oval, marcat cu „S7V” pe o față și „M2” pe cealaltă față. Dimensiunile aproximative ale comprimatului: 12 mm x 5 mm

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 97 mg/103 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, de culoare roz, biconvex, oval, marcat „S7V” pe o față și „H3” pe cealaltă față. Dimensiunile aproximative ale comprimatului: 16 mm x 6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Insuficiență cardiacă la adulți

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter este indicat la pacienții adulți în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejecție redusă (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Conșiderații generale

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter nu trebuie administrat concomitent cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau cu un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA). Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un inhibitor ECA, administrarea Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter trebuie începută după trecerea a minimum 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu inhibitorul ECA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Valsartanul din Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter are o biodisponibilitate mai mare decât valsartanul din alte medicamente de pe piață (vezi pct. 5.2).

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să utilizeze doza următoare, la momentul stabilit.

Insuficiență cardiacă la adulți

Doza inițială recomandată de Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter este de un comprimat de 49 mg/51 mg de două ori pe zi, cu excepția situațiilor prezentate mai jos. Doza trebuie dublată la 2-4 săptămâni, până se ajunge la doza țintă de un comprimat de 97 mg/103 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitatea pacientului (vezi pct. 5.1).

Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [TAS] ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau oprirea administrării Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter (vezi pct. 4.4).

În studiul PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan a fost administrat în asociere cu alte tratamente pentru insuficiența cardiacă, în locul unui inhibitor ECA sau al altui BRA (vezi pct. 5.1). Există experiență limitată la pacienții cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau un BRA sau care utilizează doze mici din aceste medicamente. Prin urmare, la acești pacienți, este recomandată o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi și ajustarea treptată a dozei (dublarea la interval de 3-4 săptămâni) (vezi „TITRATION” de la pct. 5.1).

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmatiche ale potasiului de $>5,4$ mmol/l sau cu TAS <100 mmHg (vezi pct. 4.4). Trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi la pacienții cu TAS $\geq 100 - 110$ mmHg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Doza trebuie să aibă în vedere funcția renală a pacientului vârstnic.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFGe 60-90 ml/min/1,73 m²).

Trebuie avută în vedere administrarea a jumătate din doza inițială la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFGe 30-60 ml/min/1,73 m²). Deoarece există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe <30 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 5.1), Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter trebuie utilizat cu precauție și se recomandă administrarea a jumătate din doza inițială.

Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă utilizarea Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasele Child-Pugh A).

Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST)/alanin aminotransferazei (ALT) mai mari decât dublul limitei superioare normale. Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți și doza recomandată este jumătate din doza inițială (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sacubitril/Valsartan la copii nu au fost stabilite. Nu se poate face nicio recomandare privind administrarea.

Mod de administrare

Administrare orală.

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă. Nu se recomandă divizarea sau sfărâmarea comprimatelor.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrarea concomitentă cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.4 și 4.5). Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter nu trebuie administrat la mai puțin de 36 ore de la întreruperea tratamentului cu un inhibitor ECA.
- Antecedente cunoscute de angioedem legate de administrarea anterioară a tratamentului cu un inhibitor ECA sau un BRA (vezi pct. 4.4).
- Angioedem ereditar sau idiopatic (vezi pct. 4.4).
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (RFGe <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază (vezi pct. 4.2).
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

- Administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu un inhibitor ECA este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Administrarea sacubitril/valsartan nu trebuie începută la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze a tratamentului cu un inhibitor ECA. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este oprit, tratamentul cu inhibitorul ECA nu trebuie început la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).
- Nu este recomandată administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu inhibitori direcți ai reninei, cum este aliskiren (vezi pct. 4.5). Administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu

medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (RFGe <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.3 și 4.5).

- Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter conține valsartan. Prin urmare, nu trebuie administrat concomitent cu un alt medicament care conține BRA (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Hipotensiune arterială

Tratamentul trebuie inițiat doar dacă TAS este ≥ 100 mmHg pentru pacienți adulți. Pacienții cu TAS sub aceste valori nu au fost studiați (vezi pct. 5.1). În timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.8), au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială simptomatică la pacienții adulți tratați cu sacubitril/valsartan, mai ales la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă, pacienți cu boală renală și pacienți cu TAS scăzută (<112 mmHg). La începerea tratamentului sau în timpul creșterii dozei de sacubitril/valsartan, trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau oprirea administrării sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2). Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de diuretice, dozei de antihipertensive administrate concomitent și tratamentul altor cauze ale hipotensiunii (de exemplu, hipovolemie). Este posibilă apariția hipotensiunii arteriale dacă pacientul prezintă depleție de volum, de exemplu, în urma tratamentului cu diuretice, restricției consumului de sare, diareei sau vărsăturilor. Depleția de sodiu și/sau volum trebuie corectată înainte de începerea tratamentului cu sacubitril/valsartan. Cu toate acestea, trebuie evaluată cu atenție o astfel de acțiune de corecție, luându-se în calcul riscul de supraîncărcare de volum.

Insuficiență renală

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale. Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată prezintă un risc mai ridicat de apariție a hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2). Există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG estimată <30 ml/min/1,73 m²), acești pacienți prezentând cel mai crescut risc de apariție a hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă administrarea sacubitril/valsartan.

Deteriorarea funcției renale

Administrarea sacubitril/valsartan poate fi asociată cu afectarea funcției renale. Riscul poate crește în continuare din cauza deshidratării sau administrării concomitente de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (vezi pct. 4.5). Reducerea treptată a dozei trebuie avută în vedere la pacienții care au dezvoltat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a funcției renale.

Hiperpotasemie

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă concentrațiile plasmatiche ale potasiului sunt >5,4 mmol/l la pacienții adulți. Administrarea sacubitril/valsartan poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a hiperpotasemiei, deși poate apărea și hipopotasemia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorilor potasiului plasmatic, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi (vezi pct. 4.2). Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent sau scăderea temporară sau oprirea administrării. Dacă valorile plasmatiche ale potasiului sunt >5,4 mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

Angioedem

A fost raportată apariția angioedemului la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan. Dacă apare angioedemul, administrarea sacubitril/valsartan trebuie întreruptă imediat și trebuie asigurate tratament și monitorizare adecvate până la remiterea completă și susținută a semnelor și simptomelor acestuia. Administrarea medicamentului nu trebuie reluată. În cazurile de angioedem confirmat, în care edemul

a fost limitat la nivelul feței și buzelor, acesta a fost, în general, rezolvat, fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile în atenuarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. În cazurile în care sunt implicate limba, glota sau laringele, care pot cauza obstrucția căilor respiratorii, trebuie administrat prompt tratament adecvat, de exemplu, soluție cu adrenalină 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) și/sau măsurile necesare pentru asigurarea unor căi aeriene libere.

Nu au fost studiați pacienți cu antecedente de angioedem. Deoarece aceștia pot prezenta un risc mai mare de apariție a angioedemului, se recomandă precauție dacă sacubitril/valsartan este utilizat la acești pacienți. Sacubitril/valsartan este contraindicat la pacienții cu antecedente de angioedem aferent unui tratament anterior cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cu angioedem ereditar sau idiopatic (vezi pct. 4.3).

Pacienții de rasă neagră prezintă susceptibilitate crescută în ceea ce privește apariția angioedemului (vezi pct. 4.8).

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, inclusiv valsartan (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de sacubitril/valsartan și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Pacienți cu stenoza arterei renale

Sacubitril/valsartan poate crește uremia și creatininemia la pacienții cu stenoză bilaterală sau unilaterală a arterei renale. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu stenoza arterei renale și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Pacienți cu clasă funcțională New York Heart Association (NYHA) IV

Trebuie procedat cu precauție la inițierea administrării sacubitril/valsartan la pacienții cu clasă funcțională NYHA IV din cauza experienței clinice limitate la această grupă de pacienți.

Peptida natriuretică de tip B (BNP)

BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan deoarece este un substrat al neprilizinei (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori AST/ALT mai mari decât dublul limitei superioare normale. La acești pacienți, expunerea poate fi crescută și siguranța nu este stabilită. Prin urmare, trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2). Sacubitril/valsartan este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3).

Tulburări psihice

Evenimentele psihice, precum halucinațiile, paranoia și tulburările de somn, în contextul evenimentelor psihotice, au fost asociate cu administrarea sacubitril/valsartan. Dacă un pacient prezintă astfel de evenimente, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu sacubitril/valsartan.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per de doză 97 mg/103 mg, adică

practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni care duc la o contraindicație

Inhibitori ECA

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu inhibitori ECA este contraindicată deoarece inhibarea concomitentă a neprilizinei (NEP) și ECA poate crește riscul apariției angioedemului. Sacubitril/valsartan nu trebuie administrat la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze din inhibitorul ECA. Tratamentul cu inhibitorul ECA nu trebuie început la mai puțin de 36 ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Aliskiren

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (RFG_e <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.3). Nu este recomandată asocierea sacubitril/valsartan cu inhibitori direcți ai reninei, cum este aliskiren (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu aliskiren poate fi asociată cu o frecvență mai ridicată a apariției reacțiilor adverse cum sunt hipotensiune arterială, hiperpotasemie și funcție renală redusă (inclusiv insuficiență renală acută) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Interacțiuni care duc la nerecomandarea utilizării concomitente

Sacubitril/valsartan conține valsartan. Prin urmare, nu trebuie administrat concomitent cu un alt medicament care conține BRA (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni care necesită măsuri de precauție

Substraturi OATP1B1 și OATP1B3, de exemplu, statine

Datele *in vitro* indicată faptul că sacubitril inhibă transportorii OATP1B1 și OATP1B3. Prin urmare, sacubitril/valsartan poate crește expunerea sistemică a substraturilor OATP1B1 și OATP1B3, cum sunt statinele. Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan a crescut C_{max} a atorvastatinei și a metabolizilor acesteia cu până la de 2 ori și ASC cu până la de 1,3 ori. Trebuie procedat cu precauție atunci când sacubitril/valsartan se administrează concomitent cu statine. Nu a fost observată nicio interacțiune medicamentoasă relevantă din punct de vedere clinic atunci când simvastatina și sacubitril/valsartan au fost administrate concomitent.

Inhibitori PDE5, inclusiv sildenafil

Adăugarea unei doze unice de sildenafil la tratamentul cu sacubitril/valsartan, la starea de echilibru, la pacienții cu hipertensiune arterială, a fost asociată cu o reducere semnificativ mai mare a tensiunii arteriale comparativ cu administrarea sacubitril/valsartan în monoterapie. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție atunci când se începe administrarea sildenafil sau a altui inhibitor PDE5 la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan.

Potasiu

Administrarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (triamteren, amilorid), antagoniștilor de mineralocorticoizi (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă), suplimentelor de potasiu, substituenților de sare care conțin potasiu sau altor medicamente (cum este heparina), poate duce la creșteri ale potasemiei și creatininemiei. Se recomandă monitorizarea potasemiei dacă sacubitril/valsartan este administrat concomitent cu aceste substanțe (vezi pct. 4.4).

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2)

La pacienții vârstnici, pacienții cu depleție de volum (inclusiv cei cărora li se administrează tratament cu diuretice) sau pacienții cu funcție renală compromisă, administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale. Prin urmare,

monitorizarea funcției renale este recomandată atunci când se începe sau se modifică tratamentul la pacienții care utilizează sacubitril/valsartan și care utilizează concomitent AINS (vezi pct. 4.4).

Litiu

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ECA sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv sacubitril/valsartan. Prin urmare, această asocieră nu este recomandată. În cazul în care asocieră se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor plasmatice ale litiului. Dacă se administrează și un diuretic, riscul apariției toxicității litiului poate continua să crească.

Furosemid

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan și furosemid nu a avut efect asupra farmacocineticii sacubitril/valsartan, dar a scăzut C_{max} și ASC ale furosemid cu 50%, respectiv 28%. Deși un a avut loc o scădere relevantă a volumului de urină, excreția urinară a sodiului a scăzut în 4 ore și 24 ore de la administrarea concomitentă. Doza zilnică medie de furosemid a fost nemodificată comparativ cu valoarea inițială până la sfârșitul studiului PARADIGM-HF la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan.

Nitrați, de exemplu, nitroglicerină

Nu a existat nicio interacțiune între sacubitril/valsartan și nitroglicerina administrată intravenos în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale. Administrarea concomitentă de nitroglicerină și sacubitril/valsartan a fost asociată cu o diferență de tratament de frecvență cardiacă de 5 bpm comparativ cu administrarea de nitroglicerină în monoterapie. Un efect similar asupra frecvenței cardiace poate apărea atunci când sacubitril/valsartan este administrat concomitent cu nitrați cu administrare sublinguală, orală sau transdermică. În general, nu este necesară ajustarea dozei.

Transportori OATP și MRP2

Metaboliții activi ai sacubitril (LBQ657) și valsartan sunt substraturi OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OAT3; valsartan este și un substrat MRP2. Prin urmare, administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu inhibitori ai OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (de exemplu, rifampicină, ciclosporină), OAT1 (de exemplu, tenofovir, cidofovir) sau MRP2 (de exemplu, ritonavir) poate crește expunerea sistemică la LBQ657 sau valsartan. Trebuie procedat cu precauție atunci când se începe sau se încheie tratamentul concomitent cu astfel de medicamente.

Metformină

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu metformină a scăzut cu 23% atât C_{max} , cât și ASC ale metforminei. Relevanța clinică a acestor date este necunoscută. Prin urmare, atunci când se începe tratamentul cu sacubitril/valsartan la pacienții cărora li se administrează metformină, trebuie evaluat statusul clinic al pacientului.

Fără interacțiuni semnificative

Nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic atunci când sacubitril/valsartan a fost administrat concomitent cu digoxină, warfarină, hidroclorotiazidă, amlodipină, omeprazol, carvedilol sau o combinație de levonorgestrel/etinil estradiol.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea sacubitril/valsartan în primul trimestru de sarcină nu este recomandată și este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3).

Valsartan

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogenității după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Dat

fiind că nu există date epidemiologice controlate privind riscul asociat administrării BRA, pot exista riscuri similare asociate cu această clasă de medicamente. Dacă tratamentul continuu cu BRA nu este considerat esențial, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil stabilit de siguranță privind administrarea în timpul sarcinii. Atunci când este stabilită sarcina, tratamentul cu BRA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat tratament alternativ. Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu BRA în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală redusă, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate la nou-născut (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie).

Dacă a avut loc expunere la BRA începând cu al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea cu ultrasunete a funcției renale și a craniului. Copiii ale căror mame au utilizat BRA trebuie monitorizați atent pentru a se depista apariția hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3).

Sacubitril

Nu există date obținute din administrarea sacubitril la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Sacubitril/valsartan

Nu există date obținute din administrarea sacubitril/valsartan la femeile gravide. Studiile la animale cu sacubitril/valsartan au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele limitate arată că sacubitrilul și metabolitul său activ LBQ657 sunt excretați în laptele matern în cantități foarte mici, cu o doză relativă estimată pentru sugari de 0,01% pentru sacubitril și 0,46% pentru metabolitul activ LBQ657, atunci când sunt administrați femeilor care alăptează în doză de 24 mg/26 mg sacubitril/valsartan, de două ori pe zi. În aceleași date, valsartanul se afla sub limita de detectare. Nu există informații suficiente privind efectele sacubitrilului/valsartanului la nou-născuți/sugari. Din cauza riscului posibil de apariție a reacțiilor adverse asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter nu este recomandat femeilor care alăptează.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele sacubitril/valsartan asupra fertilității umane. Nu a fost demonstrată afectarea fertilității în studiile la șobolan, masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sacubitril/valsartan are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, trebuie avut în vedere faptul că, ocazional, pot apărea amețeli sau fatigabilitate.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la adulți în timpul tratamentului cu sacubitril/valsartan au fost hipotensiunea arterială (17,6%), hiperpotasemia (11,6%) și insuficiența renală (10,1%) (vezi pct. 4.4). La pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, s-a raportat angioedemul (0,5%) (vezi descrierea anumitor reacții adverse).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și apoi după frecvență, cu cele mai frecvente menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare

(<1/10 000); frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Lista reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Categoria de frecvență
Tulburări hematologice și limfatic	Anemie	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperpotasemie*	Foarte frecvente
	Hipopotasemie	Frecvente
	Hipoglicemie	Frecvente
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Halucinații**	Rare
	Tulburări de somn	Rare
	Paranoia	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Sincopă	Frecvente
	Amețeli posturale	Mai puțin frecvente
	Mioclonie	Frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială*	Foarte frecvente
	Hipotensiune arterială ortostatică	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Gastrită	Frecvente
	Angioedem intestinal	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii	Mai puțin frecvente
	Angioedem*	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală*	Foarte frecvente
	Insuficiență renală (insuficiență renală, insuficiență renală acută)	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Frecvente
	Astenie	Frecvente

* Descrierea anumitor reacții adverse.

** Inclusiv halucinații auditive și vizuale.

Descrierea anumitor reacții adverse

Angioedem

A fost raportat angioedem la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan. În PARADIGM-HF, angioedemul a fost raportat la 0,5% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, comparativ cu 0,2% la pacienții tratați cu enalapril. O incidență mai mare a angioedemului a fost observată la pacienții de rasă neagră tratați cu sacubitril/valsartan (2,4%) și enalapril (0,5%) (vezi pct. 4.4).

Hiperpotasemie și concentrații crescute ale potasiului

În PARADIGM-HF, au fost raportate hiperpotasemia și concentrații plasmatiche ale potasiului >5,4 mmol/l la 11,6% și 19,7% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, respectiv la 14,0% și 21,1% dintre pacienții tratați cu enalapril.

Tensiune arterială

În PARADIGM-HF, au fost raportate hipotensiune arterială și hipotensiune arterială sistolică relevantă din punct de vedere clinic (<90 mmHg și scădere față de valoarea inițială >20 mmHg) la 17,6% și la 4,76% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu 11,9% și 2,67% dintre pacienții tratați cu enalapril.

Insuficiență renală

În PARADIGM-HF, insuficiența renală a fost raportată la 10,1% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan și la 11,5% dintre pacienții tratați cu enalapril.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Au fost studiate și au fost bine tolerate o doză unică de 583 mg sacubitril/617 mg valsartan și doze multiple de 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 zile) la voluntari adulți sănătoși.

Hipotensiunea arterială este cel mai probabil simptom al supradozajului cauzat de efectele sacubitril/valsartan de scădere a tensiunii arteriale. Trebuie asigurat tratament simptomatic.

Este improbabil ca acest medicament să fie eliminat prin hemodializă din cauza potențialului său mare de legare de proteine (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; blocați ai receptorilor angiotensinei II (BRA), alte asocieri, codul ATC: C09DX04

Mecanism de acțiune

Sacubitril/valsartan prezintă mecanismul de acțiune al unui inhibitor simultan al neprilizinei și al receptorilor angiotensinei, inhibând simultan neprilizina (endopeptidază neutră; NEP) prin intermediul LBQ657, metabolitul activ al precursorului sacubitril, și blocând receptorul de tip 1 al angiotensinei II prin intermediul valsartan. Beneficiile cardiovasculare complementare ale sacubitril/valsartan la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt atribuite potențării peptidelor care sunt degradate de neprilizină, cum sunt peptidele natriuretice (PN), de LBQ657 și de inhibarea simultană de către valsartan a efectelor ale angiotensinei II. PN își exercită efectele prin activarea receptorilor legați de membrană și cuplați la guanilil ciclază, determinând concentrații crescute ale guanozinei monofosfat ciclice 2 (cGMP), ceea ce poate determina vasodilația, natriureza și diureza, o rată de filtrare glomerulară crescută și flux sanguin renal crescut, inhibarea eliberării reninei și a aldosteronului, reducerea activității simpatice și efecte antihipertrofice și antifibrotice.

Valsartan inhibă efectele negative cardiovasculare și renale ale angiotensinei II, blocând selectiv receptorul AT1 și, de asemenea, inhibând eliberarea aldosteronului dependent de angiotensina II.

Aceasta împiedică activarea susținută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron care poate duce la vasoconstricție, retenție de sodiu la nivel renal și retenție de lichide, activarea creșterii și proliferării celulare și remodelare cardiovasculară maladaptativă ulterioară.

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale sacubitril/valsartan au fost evaluate după administrarea de doze unice și doze multiple la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență cardiacă, care sunt conforme cu inhibarea simultană a neprilizinei și blocarea SRAA. În cadrul unui studiu controlat cu valsartan, cu durata de 7 zile, la pacienți cu fracție de ejeecție redusă (ICFER), administrarea sacubitril/valsartan a dus la o creștere a natriurezei, o valoare a cGMP crescută în urină și concentrații plasmatice scăzute ale peptidei natriuretice proatriale din regiunea mediană (MR-proANP) și ale peptidei natriuretice prohormon N-terminal de la nivel cerebral (NT-proBNP) comparativ cu valsartan. Într-un studiu cu durata de 21 zile la pacienți cu ICFER, sacubitril/valsartan a crescut semnificativ ANP și cGMP în urină și cGMP plasmatic și a scăzut NT-proBNP plasmatic, valorile de aldosteron și endotelină-1 comparativ cu valorile inițiale. De asemenea, receptorul AT1 a fost blocat, așa cum a fost demonstrat de o activitate plasmatică crescută a reninei și de concentrații plasmatice crescute de renină. În studiul PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan a scăzut valoarea NT-proBNP plasmatic și a crescut BNP plasmatic și cGMP din urină comparativ cu enalapril. În studiul PANORAMA-HF, s-a observat o scădere a NT-proBNP în săptămânile 4 și 12 pentru sacubitril/valsartan (40,2% și 49,8%) și enalapril (18,0% și 44,9%) comparativ cu momentul inițial. Nivelurile NT-proBNP au continuat să scadă pe durata studiului, cu o scădere de 65,1% pentru sacubitril/valsartan și 61,6% pentru enalapril în săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial. BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan deoarece este un substrat de neprilizinei (vezi pct. 4.4). NT-proBNP nu este un substrat de neprilizină și este, prin urmare, un biomarker mai adecvat.

Într-un studiu clinic complex, privind intervalul QTc, la subiecți sănătoși, de sex masculin, dozele unice de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan și 583 mg sacubitril/617 mg valsartan nu au avut efect asupra repolarizării cardiace.

Neprilizina este una dintre multele enzime implicate în clearance-ul β -amiloidului ($A\beta$) de la nivel cerebral și din lichidul cefalorahidian (LCR). Administrarea sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan o dată pe zi timp de două săptămâni la subiecți sănătoși a fost asociată cu creșterea la nivelul lichidului cefalorahidian a $A\beta$ 1-38 comparativ cu subiecții sănătoși tratați cu placebo; nu au existat modificări ale concentrațiilor $A\beta$ 1-40 și 1-42 la nivelul lichidului cefalorahidian. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor date (vezi pct. 5.3).

Eficacitate și siguranță clinică

În unele publicații, se face referire la concentrațiile 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg și 97 mg/103 mg ca fiind 50 mg, 100 mg sau 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF a fost un studiu pivot, multinațional, randomizat, dublu-orb, de fază 3, la 8 442 pacienți, care a comparat sacubitril/valsartan cu enalapril, ambele administrate la pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică, clasele II-IV NYHA, și fracție redusă de ejeecție (fracție de ejeecție ventriculară stângă [FEVS] $\leq 40\%$, ulterior modificată la $\leq 35\%$) pe lângă alt tratament pentru insuficiența cardiacă. Criteriul final principal a fost combinația dintre deces din cauze cardiovasculare (CV) sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace (IC). Pacienții cu TAS < 100 mmHg, insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²) și insuficiență hepatică severă au fost excluși în faza de screening și, prin urmare, nu au fost studiați prospectiv.

Înainte de participarea la studiu, pacienții au fost tratați corespunzător cu tratamentul standard care a inclus inhibitori ECA/BRA ($> 99\%$), beta blocante (94%), antagoniști de mineralocorticoizi (58%) și diuretice (82%). Durata mediană de urmărire a fost de 27 luni și pacienții au fost tratați timp de până la 4,3 ani.

Pacienților li s-a cerut să întrerupă administrarea tratamentului existent cu inhibitor ECA sau BRA și să înceapă o perioadă secvențială, unică orbă, în care li s-a administrat tratament cu enalapril 10 mg, de două ori pe zi, urmat de tratament unic orb cu sacubitril/valsartan 100 mg, de două ori pe zi, cu creșterea dozei la 200 mg, de două ori pe zi (vezi pct. 4.8 privind întreruperea administrării medicamentului în această perioadă). Apoi au fost randomizați pentru o perioadă dublu-orb a studiului, în care li s-a administrat fie sacubitril/valsartan 200 mg, fie enalapril 10 mg, de două ori pe zi [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

Vârsta medie a populației studiate a fost de 64 ani și 19% dintre participanți au avut 75 ani sau peste. La randomizare, 70% dintre pacienți au fost în clasa NYHA II, 24% au fost în clasele NYHA III și 0,7% au aparținut clasei IV. Valoarea medie a FEVS a fost de 29%, existând 963 (11,4%) pacienți cu FEVS inițial de >35% și ≤40%.

În grupul în care s-a administrat sacubitril/valsartan, 76% dintre pacienți au rămas, la sfârșitul studiului, la doza țintă de 200 mg, de două ori pe zi, (doza medie zilnică de 375 mg). În grupul în care s-a administrat enalapril, 75% dintre pacienți au rămas, la sfârșitul studiului, la doza țintă de 10 mg, de două ori pe zi (doza medie zilnică de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan a fost superior față de enalapril, reducând riscul decesului din cauze cardiovasculare sau al spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace la 21,8% comparativ cu 26,5% la pacienții tratați cu enalapril. Scăderile riscului absolut au fost de 4,7% pentru obiectivul compus de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace, 3,1% numai pentru deces din cauze cardiovasculare și 2,8% numai pentru spitalizare din cauza insuficienței cardiace. Scăderea riscului relativ a fost de 20% față de enalapril (vezi Tabelul 3). Acest efect a fost observat devreme și s-a menținut pe întreaga durată a studiului (vezi Figura 1). Ambele componente au contribuit la reducerea riscului. Moartea subită a reprezentat 45% din decesele din cauze cardiovasculare și a scăzut cu 20% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (rata de risc [RR] 0,80, p=0,0082). Insuficiența de pompă a inimii a reprezentat 26% din numărul deceselor cardiovasculare și a scăzut cu 21% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (RR 0,79, p=0,0338).

Această reducere a riscului a fost observată constant în toate subgrupurile, incluzând: sex, vârstă, rasă, geografie, clasă NYHA (II/III), fracție de ejeție, funcție renală, antecedente de diabet zaharat sau hipertensiune arterială, tratament anterior pentru insuficiența cardiacă și fibrilații atriale.

Sacubitril/valsartan a îmbunătățit supraviețuirea, cu o reducere semnificativă de 2,8% a mortalității din toate cauzele (sacubitril/valsartan 17%, enalapril 19,8%). Reducerea riscului relativ a fost de 16% comparativ cu enalapril (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Efectul tratamentului pentru criteriul final principal compus, componentele sale și mortalitatea din toate cauzele într-o perioadă mediană de urmărire de 27 luni

	Sacubitril/ valsartan N=4 187# n (%)	Enalapril N=4 212# n (%)	Risc relativ (ÎÎ 95%)	Reducere a riscului relativ	valoare p***
Criteriu final principal compus, deces din cauze cardiovasculare și spitalizări din cauza insuficienței cardiace*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Componentele individuale ale criteriului final primar compus					
Deces din cauze cardiovasculare**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004

Prima spitalizare din cauza insuficienței cardiace	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Criteriu final secundar					
Mortalitate din toate cauzele	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

- * Criteriul final principal a fost definit ca fiind timpul până la primul eveniment sub forma decesului din cauze CV sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace.
- ** Decesul din cauze CV include toți pacienții care au decedat până la data centralizării datelor, indiferent de spitalizările anterioare.
- *** Valoare p unilaterală
- # Set complet de analize

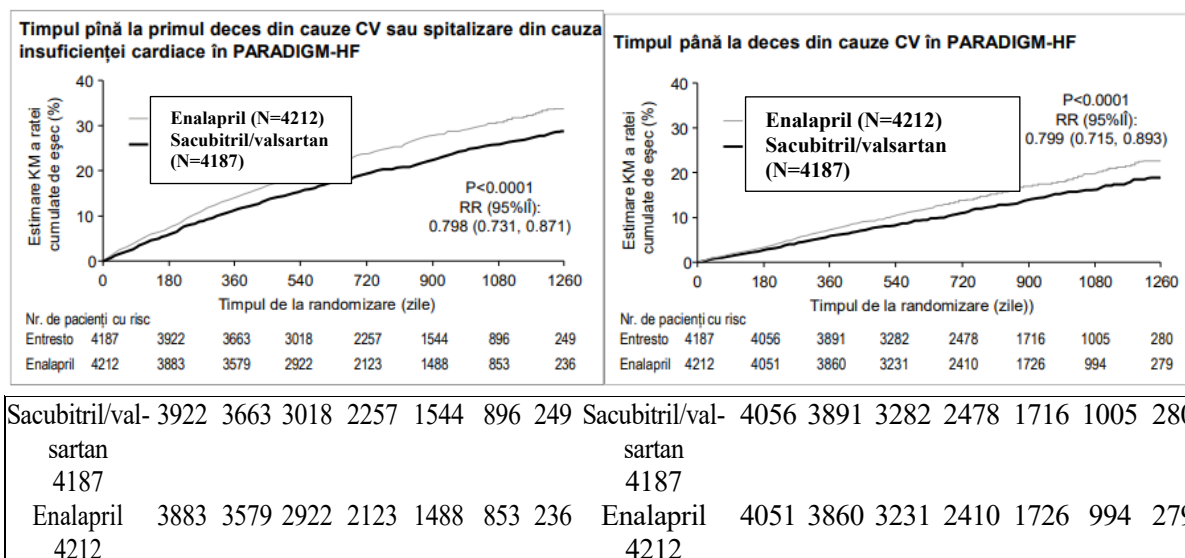


Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru criteriul final principal compus și componenta deces din cauze CV

TITRATION

TITRATION a fost un studiu privind siguranța și tolerabilitatea, cu durata de 12 săptămâni, la 538 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (clasa NYHA II–IV) și disfuncție sistolică (fracție de ejeție ventriculară stângă $\leq 35\%$), cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-au administrat doze variabile de inhibitori ECA sau BRA anterior înrolării în studiu. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de sacubitril/valsartan de 50 mg de două ori pe zi, care a fost crescută până la 100 mg de două ori pe zi, apoi până la doza țintă de 200 mg de două ori pe zi, în cadrul unei scheme de dozare de 3 sau 6 săptămâni.

Un număr mai mare de pacienți cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-a administrat tratamentul la o doză mai mică (echivalentul a <10 mg enalapril/zi) au putut atinge și menține doza de sacubitril/valsartan 200 mg când aceasta a fost crescută pe durata a 6 săptămâni (84,8%) comparativ cu 3 săptămâni (73,6%). Per total, 76% dintre pacienți au atins și menținut o doză-țintă de sacubitril/valsartan 200 mg de două ori pe zi, fără întreruperea dozei sau scăderea acesteia într-o perioadă de 12 săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valsartanul conținut de sacubitril/valsartan are o biodisponibilitate mai mare decât valsartanul din alte comprimate puse pe piață; 26 mg, 51 mg și 103 mg de valsartan în sacubitril/valsartan sunt echivalente cu valsartan 40 mg, 80 mg, respectiv 160 mg valsartanul din alte medicamente puse pe piață.

Adulți

Absorbție

După administrarea orală, sacubitril/valsartan se disociază în valsartan și precursorul sacubitril. Sacubitril este în continuare metabolizat în metabolitul activ LBQ657. Acestea ating concentrații plasmatiche maxime în 2 ore, 1 oră, respectiv 2 ore. Biodisponibilitatea orală absolută a sacubitril și valsartan este estimată la peste 60%, respectiv 23%.

După administrarea dozei de sacubitril/valsartan de două ori pe zi, concentrațiile sacubitril, LBQ657 și valsartan la starea de echilibru sunt atinse în trei zile. La starea de echilibru, sacubitril și valsartan nu se acumulează în mod semnificativ în timp ce LBQ657 se acumulează de 1,6 ori. Administrarea împreună cu alimente nu are un impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerilor sistemice ale sacubitril, LBQ657 și valsartan. Sacubitril/valsartan poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Sacubitril, LBQ657 și valsartan se leagă la un nivel ridicat de proteinele plasmatiche (94-97%). Pe baza comparației expunerilor plasmatiche și în lichidul cefalorahidian, LBQ657 trece bariera hematoencefalică într-o măsură limitată (0,28%). Volumul aparent mediu de distribuție al valsartan și sacubitril a fost de 75 litri până la respectiv 103 litri.

Metabolizare

Sacubitril este convertit în LBQ657 de carboxilesterazele 1b și 1c; LBQ657 nu este metabolizat în continuare într-o măsură semnificativă. Valsartan este metabolizat la nivel minim, deoarece numai aproximativ 20% din doză se regăsește sub formă de metaboliți. A fost identificat un metabolit hidroxil al valsartanului în plasmă, la concentrații reduse (<10%).

Deoarece metabolismul sacubitril și valsartan mediat de enzimele CYP450 este minim, nu se anticipează ca administrarea concomitentă cu medicamente care au impact asupra enzimelor CYP450 să aibă impact asupra farmacocineticii.

Studiile in vitro privind metabolizarea indică faptul că potențialul de interacțiune cu medicamente pe bază de enzime CYP450 este redus, dat fiind că metabolizarea sacubitril/valsartan prin enzimele CYP450 este limitată. Sacubitril/valsartan nu induce sau inhibă enzimele CYP450.

Eliminare

După administrarea orală, 52-68% din sacubitril (în principal, sub formă de LBQ657) și ~13% din valsartan și metaboliții săi se elimină în urină; 37-48% din sacubitril (în principal, sub formă de LBQ657) și 86% din valsartan și metaboliții săi se elimină în materiile fecale.

Sacubitril, LBQ657 și valsartan se elimină din plasmă, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2}$) de aproximativ 1,43 ore, 11,48 ore, respectiv 9,90 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica sacubitril, LBQ657 și valsartan a fost aproximativ liniară în intervalul de dozare al sacubitril/valsartan de 24 mg sacubitril/26 mg valsartan la 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Expunerea la LBQ657 și valsartan este crescută la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă cu 42%, respectiv 30%, comparativ cu subiecții mai tineri.

Insuficiență renală

A fost observată o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la LBQ657 la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Expunerea la LBQ657 la pacienții cu insuficiență renală moderată ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{RFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) și severă ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{RFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a fost de 1,4, respectiv 2,2 ori mai mare comparativ cu pacienții cu insuficiență renală ușoară ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{RFGe} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), acesta fiind cel mai mare grup de pacienți înrolați în PARADIGM-HF. Expunerea la valsartan a fost similară la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă comparativ cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Nu au fost efectuate studii la pacienții care efectuează dializă. Cu toate acestea, LBQ657 și valsartan se leagă la un nivel ridicat de proteinele plasmatică și, prin urmare, este improbabil ca acestea să fie eliminate eficient prin dializă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, expunerile sacubitril au crescut de 1,5 și 3,4 ori, cele ale LBQ657 au crescut de 1,5 și 1,9 ori și ale valsartan au crescut de 1,2 și 2,1 ori, comparativ cu expunerile subiecților sănătoși. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, expunerile concentrațiilor libere de LBQ657 au crescut cu 1,47, respectiv 3,08 ori, iar expunerile concentrațiilor libere de valsartan au crescut de 1,09, respectiv 2,20 ori, comparativ cu subiecți sănătoși compatibili. Sacubitril/valsartan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Efectul genului

Farmacocinetica sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 și valsartan) este similară la subiecți bărbați și femei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice (inclusiv studii privind componentele sacubitril și valsartan și/sau sacubitril/valsartan) nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și fertilitatea.

Fertilitatea, reproducerea și dezvoltarea

Tratamentul cu sacubitril/valsartan în timpul organogenezei a dus la un nivel crescut al letalității embriofetale, la șobolan, la doze $\geq 49 \text{ mg sacubitril/51 mg valsartan/kg pe zi}$ ($\leq 0,72$ ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) și la iepure, la doze de $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg pe zi}$ (2 ori și 0,03 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC a valsartan, respectiv a LBQ657). Acesta este teratogen conform incidenței reduse a hidroencefaliei fetale, asociate cu doze maternelor toxice, observate la iepure, la o doză de sacubitril/valsartan de $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg pe zi}$. Au fost observate anomalii cardiovasculare (în principal, cardiomegalie) la feteșii de iepure, la doze non-toxice pentru mamă ($1,46 \text{ mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg pe zi}$). S-a observat o creștere ușoară a două variații scheletice la făt (sternebre anormale, osificare bipartită a sternebrelor) la iepuri, la administrarea unei doze de sacubitril/valsartan de $4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg pe zi}$. Reacțiile adverse embriofetale ale sacubitril/valsartan sunt atribuite activității de blocare a receptorilor angiotensinei (vezi pct. 4.6).

Tratamentul cu sacubitril în timpul organogenezei a determinat letalitate și toxicitate embrio-fetală (masă corporală fetală scăzută și malformații ale scheletului) la iepuri, la doze asociate cu toxicitatea maternă (500 mg/kg pe zi ; de 5,7 ori doza maximă recomandată la om pe baza ASC LBQ657). S-a observat o ușoară întârziere generalizată a osificării la doze de $> 50 \text{ mg/kg pe zi}$. Aceasta nu este considerată adversă. Nu s-au observat dovezi ale toxicității embrio-fetale sau teratogenitate la șobolanii tratați cu sacubitril. Valoarea la care nu s-au observat reacții adverse embrio-fetale pentru sacubitril a fost de minimum 750 mg/kg pe zi la șobolan și 200 mg/kg pe zi la iepure (2,2 ori doza maximă recomandată la om pe baza ASC LBQ657).

Studiile privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan, efectuate cu sacubitril, la doze mari de până la 750 mg/kg pe zi (2,2 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) și valsartan la doze de până la 600 mg/kg pe zi (0,86 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) indică faptul că tratamentul cu sacubitril/valsartan administrat în timpul organogenezei, sarcinii și alăptării poate afecta dezvoltarea și supraviețuirea puilor.

Alte date preclinice

Sacubitril/valsartan

Efectele sacubitril/valsartan asupra concentrațiilor β -amiloidului în lichidul cefalorahidian și creier au fost evaluate la maimuțe cynomolgus tinere (2-4 ani), cu administrarea sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg pe zi) timp de două săptămâni. În acest studiu, clearance-ul $A\beta$ din lichidul cefalorahidian la maimuțele cynomolgus a fost redus, crescând valorile $A\beta_{1-40}$, 1-42 și 1-38 din lichidul cefalorahidian ; nu a existat o creștere corespunzătoare a valorilor $A\beta$ în creier. Au fost observate creșteri ale valorilor $A\beta_{1-40}$ și 1-42 în lichidul cefalorahidian într-un studiu la om, cu durata de două săptămâni, la voluntari sănătoși (vezi pct. 5.1). Suplimentar, într-un studiu de toxicologie la maimuțele cynomolgus tratate cu sacubitril/valsartan la o doză de 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg și zi timp de 39 săptămâni, nu au existat dovezi privind prezența plăcilor amiloide în creier. Cu toate acestea, conținutul amiloid nu a fost măsurat cantitativ în acest studiu.

Sacubitril

La șobolanii tineri tratați cu sacubitril (zilele 7 la 70 după naștere), a existat o scădere a dezvoltării masei osoase și a alungirii oaselor corespunzătoare vârstei, la un nivel aproximativ dublu al expunerii ASC la metabolitul activ al sacubitril, LBQ657. Mecanismul acestor constatări la șobolanii tineri sunt necunoscute. Un studiu efectuat la șobolanii adulți a evidențiat un efect tranzitoriu minim asupra densității minerale osoase, dar nu și asupra oricăror altor parametri relevanți pentru creșterea osoasă, ceea ce a sugerat că sacubitril nu are un efect relevant la nivel osos la pacienții adulți în condiții normale. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interferență ușoară și tranzitorie a sacubitril în faza inițială a vindecării fracturilor la adulți.

Valsartan

La șobolanii tineri tratați cu valsartan (zilele 7 la 70 după naștere), doze mici de 1 mg/kg pe zi au produs modificări renale ireversibile persistente care au constat în nefropatie tubulară (uneori însoțită de necroză epitelială tubulară) și dilatare pelviană. Aceste modificări renale reprezintă un efect farmacologic exagerat anticipat care convertește inhibitorii enzimei și blocații de tip 1 ai angiotensinei II; astfel de efecte sunt observate dacă șobolanii sunt tratați în primele 13 zile de viață. Această perioadă coincide cu 36 săptămâni de gestație la om, care ocazional se poate prelungi până la 44 săptămâni de la concepție la om. Maturizarea renală funcțională este un proces în curs în primii ani de viață la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție
Crospovidonă, tip A și tip B
Talc
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 24 mg/26 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000
Talc

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 49 mg/51 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 4000

Talc

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 97 mg/103 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 4000

Talc

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al.

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 24 mg/26 mg comprimate filmate și Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 49 mg/51 mg comprimate filmate

Blistere conținând 28 sau 56 comprimate filmate.

Sacubitril/Valsartan Gedeon Richter 97 mg/103 mg comprimate filmate

Blistere conținând 56 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16265/2025/01-02

16266/2025/01-02

16267/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025