SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Atrilesto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži sakubitrilnatrij, što odgovara 24,3 mg sakubitrila i valsartannatrij, što odgovara 25,7 mg valsartana.

Atrilesto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži sakubitrilnatrij, što odgovara 48,6 mg sakubitrila i valsartannatrij, što odgovara 51,4 mg valsartana.

Atrilesto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži sakubitrilnatrij, što odgovara 97,2 mg sakubitrila i valsartannatrij, što odgovara 102,8 mg valsartana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Atrilesto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete
Ljubičasto bijele okrugle filmom obložene tablete, bez razdjelne crte, s utisnutom oznakom „L” na jednoj strani te bez oznaka na drugoj strani tablete. Promjer tablete je približno 6,0 mm.

Atrilesto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete
Blijedo žute ovaloidne bikonveksne filmom obložene tablete, bez razdjelne crte, ukošenih rubova, s utisnutom oznakom „T” na jednoj strani te bez oznaka na drugoj strani tablete. Promjer tablete je približno 6,0 mm. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

Atrilesto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete
Svijetlo ružičaste ovaloidne bikonveksne filmom obložene tablete, bez razdjelne crte, ukošenih rubova, s utisnutom oznakom „H” na jednoj strani te bez oznaka na drugoj strani tablete. Približne dimenzije tablete 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zatajivanje srca u odraslih

Atrilesto je indiciran u odraslih bolesnika za liječenje simptomatskog kroničnog zatajivanja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (vidjeti dio 5.1).

Zatajivanje srca u djece

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Atrilesto je indiciran u djece i adolescenata u dobi od jedne i više godina za liječenje simptomatskog kroničnog zatajivanja srca sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Atrilesto, sljedeću dozu treba uzeti prema rasporedu.

Zatajivanje srca u odraslih

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

Ako bolesnici osjete probleme s podnošljivosti (sistolički krvni tlak [SKT] ≤ 95 mmHg, simptomatsku hipotenziju, hiperkalijemiju, disfunkciju bubrega) preporučuje se prilagođavanje istodobno primijenjenih lijekova, privremeno postupno sniženje doze ili prekid primjene lijeka Atrilesto (vidjeti dio 4.4).

U PARADIGM-HF ispitivanju, sakubitril/valsartan je primijenjen zajedno s drugim terapijama za liječenje zatajivanja 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 svaka 3 – 4 tjedna) u tih bolesnika (vidjeti podnaslov „TITRATION" u dijelu 5.1).

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

Zatajivanje srca u djece
U Tablici 1 prikazana je preporučena doza za pedijatrijske bolesnike. Preporučena doza uzima se peroralno dvaput na dan. Dozu je potrebno povećavati svaka 2 – 4 tjedna do ciljne doze, ovisno o tome kako bolesnik podnosi lijek.

Atrilesto filmom obložene tablete nisu prikladne za djecu tjelesne težine ispod 40 kg. Za te su bolesnike dostupne sakubitril/valsartan granule.

Tablica 1 Preporučena titracija doze

Bolesnikova težina	Davati dvaput na dan			
	Polovica početne doze*	Početna doza	Srednja doza	Ciljna doza
Pedijatrijski bolesnici s manje od 40 kg	0,8 mg/kg[#]	1,6 mg/kg[#]	2,3 mg/kg[#]	3,1 mg/kg[#]

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Pedijatrijski bolesnici 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 bolesnici 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 bolesnike koji prethodno nisu uzimali ACE inhibitor ili ARB ili su uzimali niske doze tih lijekova, bolesnike koji imaju oštećenje funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] < 60 ml/min/1,73 m^2) i bolesnike 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 sakubitrila i valsartana i daje se koristeći granule.

U bolesnika koji trenutačno ne uzimaju ACE inhibitor ili ARB ili uzimaju niske doze tih lijekova, preporučuje se pola početne doze. U pedijatrijskih bolesnika 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 Tablici 1 i prilagođavati svaka 3 – 4 tjedna.

Na primjer, pedijatrijski bolesnik tjelesne težine od 25 kg koji prethodno nije uzimao ACE inhibitor trebao bi početi s 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 bolesnika koji imaju razinu kalija u serumu od > 5,3 mmol/l ili sistolički krvni tlak (SKT) < 5. percentila za bolesnikovu dob. Ako bolesnici imaju poteškoća s podnošljivošću (SKT < 5. percentila za bolesnikovu dob, simptomatska hipotenzija, hiperkalijemija, bubrežna disfunkcija), preporučuje se prilagodba istodobno primijenjenih lijekova, privremeno postupno smanjenje doze ili obustava primjene lijeka Atrilesto (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe
Doza treba biti u skladu s bubrežnom funkcijom starijeg bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim (eGFR 60 – 90 ml/min/1,73 m^2) oštećenjem funkcije bubrega.

Pola početne doze treba se razmotriti u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30 – 60 ml/min/1,73 m^2). Budući da postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dio 5.1), lijek Atrilesto u tih bolesnika treba primjenjivati s oprezom te se preporučuje pola početne doze. U pedijatrijskih bolesnika 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 svaka 2 – 4 tjedna.

Ne postoji iskustvo u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega te se primjena lijeka Atrilesto u tih bolesnika ne preporučuje.

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavanje doze kada se Atrilesto primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (stupanj A prema Child-Pugh klasifikaciji).

Postoji ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj B) ili s vrijednostima aspartat transaminaze (AST) / alanin transaminaze (ALT) dvostruko višim od gornje granice normale. Atrilesto treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika te se preporučuje pola početne doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 svaka 2 – 4 tjedna.

Atrilesto je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (Child-Pugh stupanj C) (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Atrilesto 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

Peroralna primjena.
Atrilesto se može primjenjivati uz obrok ili bez njega (vidjeti dio 5.2). Tablete se moraju progutati uz čašu vode. Ne preporučuje se lomiti ili drobiti tablete.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena s ACE inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Atrilesto 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).
- Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza (vidjeti dio 4.2).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

- Kombinacija sakubitrila/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 sakubitrilom/valsartanom, terapija ACE inhibitorom ne smije se započinjati do 36 sati nakon zadnje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

- Kombinacija sakubitrila/valsartana s direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren nije preporučljiva (vidjeti dio 4.5). Kombinacija sakubitrila/valsartana s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

- Atrilesto 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 SKT nije ≥ 100 mmHg za odrasle bolesnike ili ≥ 5. percentila SKT-a za dob pedijatrijskog bolesnika. Bolesnici čiji je SKT ispod tih vrijednosti nisu bili ispitivani (vidjeti dio 5.1). Slučajevi simptomatske hipotenzije zabilježeni su u odraslih bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom tijekom kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina, bolesnika s bolesti bubrega i bolesnika s niskim SKT-om (< 112 mmHg). Kada se

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

započinje terapija ili tijekom titracije doze sakubitrila/valsartana, potrebno je rutinski pratiti krvni tlak. Ako dođe do hipotenzije, preporučuje se privremeno postupno sniženje doze ili prekid primjene sakubitrila/valsartana (vidjeti dio 4.2). Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze diuretika, istodobno primjenjivanih antihipertenziva i liječenje drugih uzroka hipotenzije (npr. hipovolemije). Veća je vjerojatnost da će se pojaviti simptomatska hipotenzija u bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine, npr. zbog liječenja diureticima, ograničenja unosa soli, proljeva ili povraćanja. Snižena razina natrija i/ili smanjeni volumen tekućine treba korigirati prije početka liječenja sakubitrilom/valsartanom, međutim, takve korektivne mjere potrebno je pažljivo odvagnuti u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom.

Oštećenje funkcije bubrega

Procjena bolesnika sa zatajivanjem srca uvijek treba uključivati procjenu bubrežne funkcije. Bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega izloženi su većem riziku od razvoja hipotenzije (vidjeti dio 4.2). Postoji vrlo ograničeno iskustvo s bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73m^2) te bi ti bolesnici mogli biti izloženi najvećem riziku od hipotenzije (vidjeti dio 4.2). Ne postoji iskustvo u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega te se primjena sakubitrila/valsartana u tih bolesnika ne preporučuje.

Pogoršanje bubrežne funkcije

Primjena sakubitrila/valsartana može biti povezana sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ovaj se rizik može dodatno povećati dehidracijom ili istodobnom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) (vidjeti dio 4.5). Postupno sniženje doze treba razmotriti u bolesnika u kojih se razvije klinički značajno smanjenje bubrežne funkcije.

Hiperkalijemija

Liječenje se ne smije započeti u odraslih bolesnika s razinom kalija u serumu > 5,4 mmol/l niti u pedijatrijskih bolesnika s razinom > 5,3 mmol/l. Primjena sakubitrila/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, osobito u bolesnika koji imaju rizične čimbenike kao što su oštećenje funkcije bubrega, šećerna bolest ili hipoaldosteronizam ili koji su na prehrani s visokim udjelom kalija ili koji uzimaju antagoniste mineralokortikoidnih receptora (vidjeti dio 4.2). Ako se u bolesnika javi klinički značajna hiperkalijemija, preporučuje se prilagođavanje lijekova koji se istodobno primjenjuju, ili privremeno postupno sniženje doze ili trajni prekid primjene. Ako je razina kalija u serumu > 5,4 mmol/l, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Atrilesto.

Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom. Ako se pojavi angioedem, primjenu sakubitrila/valsartana treba odmah prekinuti te pružiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok se znakovi i simptomi u potpunosti i trajno ne povuku. Lijek se ne smije ponovno primijeniti. U slučajevima potvrđenog angioedema kada je oticanje ograničeno na lice i usta, stanje se općenito povuklo 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. otopinu adrenalina 1 mg/1 ml (0,3 – 0,5 ml) i/ili mjere potrebne da bi se osigurao otvoreni dišni put.

Bolesnici 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 bolesnika. Sakubitril/valsartan je kontraindiciran u bolesnika s angioedemom u anamnezi koji je povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om ili u bolesnika s nasljednim ili idiopatskim angioedemom (vidjeti dio 4.3).

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

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

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II uključujući valsartan (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka sakubitril/valsartan i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Bolesnici sa stenozom bubrežne arterije

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

Bolesnici sa stupnjem IV prema NYHA funkcionalnoj klasifikaciji

Potreban je oprez kada se započinje terapija sakubitrilom/valsartanom u bolesnika sa stupnjem IV prema funkcionalnoj klasifikaciji Njujorškog udruženja za srce (engl. *New York Heart Association*, NYHA) zbog ograničenog kliničkog iskustva u toj populaciji.

B-tip natriuretskog peptida (BNP)

BNP nije odgovarajući biomarker zatajivanja srca u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom zato što je supstrat neprilizina (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Postoji ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj B) ili s AST/ALT vrijednostima višim od dvostruke vrijednosti gornje granice normalnog raspona. U tih bolesnika, izloženost može biti povećana i sigurnost nije utvrđena. Stoga se savjetuje oprez prilikom njegove primjene u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Sakubitril/valsartan je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (Child-Pugh stupanj 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 bolesnik primijeti takve događaje, potrebno je razmotriti obustavu liječenja sakubitrilom/valsartanom.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije koje rezultiraju kontraindikacijom

ACE inhibitori
Istodobna primjena sakubitrila/valsartana s ACE inhibitorima je kontraindicirana, jer istodobna inhibicija neprilizina (NEP) i ACE-a može povećati rizik od angioedema. Primjena sakubitrila/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 sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Aliskiren
Istodobna primjena sakubitrila/valsartana i lijekova koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dio 4.3). Kombinacija sakubitrila/valsartana i izravnih inhibitora renina kao što je aliskiren nije preporučena (vidjeti dio 4.4). Kombinacija sakubitrila/valsartana s aliskirenom je potencijalno povezana s višom učestalošću nuspojava 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 istodobna 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 prijenosnike. Sakubitril/valsartan stoga mogu povećati sistemsku izloženost supstratima OATP1B1 i OATP1B3 kao što su statini.
Istodobna primjena sakubitrila/valsartana 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 istodobno sa statinima. Nije primijećena klinički značajna interakcija prilikom istodobne primjene simvastatina i sakubitril/valsartana.

PDE5 inhibitori uključujući sildenafil
Dodavanje jednokratne doze sildenafila sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog tlaka u usporedbi s primjenom samog sakubitrila/valsartana. Stoga je potreban oprez kada se započinje liječenje sildenafilom ili drugim PDE5 inhibitorom u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

Kalij
Istodobna primjena diuretika koji štede kalij (triamteren, amilorid), antagonista mineralokortikoidnih receptora (npr. spironolakton, eplerenon), nadomjestaka kalija, zamjena za sol koje sadrže kalij ili drugih tvari (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 istodobno s tim tvarima (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)
U starijih bolesnika, bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine (uključujući one na terapiji diureticima), ili bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, istodobna primjena sakubitrila/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 bolesnika na sakubitrilu/valsartanu koji istodobno uzimaju NSAID-ove (vidjeti dio 4.4).

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

Furosemid
Istodobna primjena sakubitrila/valsartana i furosemida nije imala učinka na farmakokinetiku sakubitrila/valsartana, ali smanjila je 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 istodobne primjene. Prosječna dnevna doza furosemida bila je nepromijenjena u odnosu na početnu do kraja ispitivanja PARADIGM-HF u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Nitrati, npr. nitroglicerin
Nije bilo interakcije između sakubitrila/valsartana i intravenski primijenjenog nitroglicerina s obzirom na smanjenje krvnog tlaka. Istodobna primjena nitroglicerina i sakubitrila/valsartana bila je povezana s terapijskom razlikom od 5 otkucaja u srčanoj frekvenciji u usporedbi s primjenom samog nitroglicerina. Sličan učinak na srčanu frekvenciju može se javiti kada se sakubitril/valsartan istodobno primjenjuje sa sublingualnim, oralnim ili transdermalnim nitratima. U principu, nije potrebno prilagođavanje doze.

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

Metformin
Istodobna primjena sakubitrila/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 bolesnika kada se započinje terapija sakubitrilom/valsartanom u bolesnika koji primaju metformin.

Bez značajne interakcije

Nije bila uočena klinički značajna interakcija kada se sakubitril/valsartan primjenjivao istodobno s digoksinom, varfarinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, omeprazolom, karvedilolom ili kombinacijom levonorgestrel/etinilestradiol.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena sakubitrila/valsartana se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Valsartan
Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije zaključan, 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 skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije ARB-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na zamjenska 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 zamjensku terapiju. Poznato je da izloženost terapiji ARB-ovima tijekom 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).

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

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

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se sakubitril i njegov aktivni metabolit LBQ657 izlučuju u majčino mlijeko u vrlo malim količinama s procijenjenom relativnom dozom za dojenče od 0,01% za sakubitril i 0,46% za aktivni metabolit LBQ657 kada se primjenjuju dojiljama u dozi od 24 mg/26 mg sakubitrila/valsartana, dvaput na dan. Prema istim podacima, valsartan je bio ispod granice detekcije. Nema dovoljno podataka o učinku sakubitrila/valsartana na novorođenčad/dojenčad. Zbog potencijalnog rizika od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi, sakubitril/valsartan se ne preporučuje u žena koje doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku sakubitrila/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 strojevima

Sakubitril/valsartan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da povremeno može doći do omaglice ili umora.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u odraslih tijekom liječenja sakubitrilom/valsartanom bile su hipotenzija (17,6 %), hiperkalijemija (11,6 %) i oštećenje funkcije bubrega (10,1 %) (vidjeti dio 4.4). Angioedem je prijavljen u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom (0,5 %) (vidjeti „Opis odabranih nuspojava").

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su poredane prema klasifikaciji organskih sustava i zatim po učestalosti, pri čemu su najučestalije navedene prve, prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 2 Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	Često
Poremećaji imunološkog sustava	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 živčanog sustava	Omaglica	Često
	Glavobolja	Često
	Sinkopa	Često
	Posturalna omaglica	Manje često
	Mioklonus	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Krvožilni poremećaji	Hipotenzija*	Vrlo često
	Ortostatska hipotenzija	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Često
	Mučnina	Često
	Gastritis	Često
	Intestinalni angioedem	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Manje često
	Osip	Manje često
	Angioedem*	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Oštećenje funkcije bubrega*	Vrlo često
	Zatajenje bubrega (zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega)	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Često
	Astenija	Često

*Vidjeti „Opis odabranih nuspojava".
**Uključujući slušne i vidne halucinacije

Opis odabranih nuspojava

Angioedem
Angioedem je prijavljen u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom. U ispitivanju PARADIGM - HF, angioedem je bio zabilježen u 0,5 % bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom, u usporedbi s 0,2 % bolesnika liječenih enalaprilom. Viša incidencija angioedema bila je uočena u bolesnika crne rase liječenih sakubitrilom/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 % bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom, odnosno u 14,0 % i 21,1 % bolesnika liječenih enalaprilom.

Krvni tlak
U ispitivanju PARADIGM-HF, hipotenzija i klinički značajan niski sistolički krvni tlak (< 90 mmHg i smanjenje od početne vrijednosti > 20 mmHg) bili su prijavljeni u 17,6 % i 4,76 % bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom, odnosno u 11,9 % i 2,67 % bolesnika liječenih enalaprilom.

Oštećenje funkcije bubrega
U ispitivanju PARADIGM-HF, oštećenje funkcije bubrega je prijavljeno u 10,1 % bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom te u 11,5 % bolesnika liječenih enalaprilom.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju PANORAMA-HF, sigurnost sakubitrila/valsartana procjenjivala se u randomiziranom, aktivno kontroliranom, 52-tjednom ispitivanju u 375 pedijatrijskih bolesnika sa zatajivanjem srca (engl. *heart failure*, HF) u dobi od 1 mjeseca do < 18 godina, u usporedbi s enalaprilom. 215 bolesnika koji su prešli u dugoročni otvoreni nastavak ispitivanja (PANORAMA-HF OLE) bilo je liječeno tijekom medijana od 2,5 godine, do najviše 4,5 godine. Sigurnosni profil opažen u oba ispitivanja bio je sličan profilu opaženom u odraslih bolesnika. Sigurnosni podaci u bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 1 godine su ograničeni.

Dostupni su ograničeni sigurnosni podaci u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

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

Hipotenzija je najvjerojatniji simptom predoziranja zbog učinaka sakubitrila/valsartana na smanjenje krvnog tlaka. Potrebno je osigurati simptomatsko liječenje.

Nije vjerojatno da će se lijek ukloniti hemodijalizom zbog visokog stupnja vezanja za proteine (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; blokatori receptora angiotenzina II, ostale kombinacije, ATK oznaka: C09DX04

Mehanizam djelovanja

Sakubitril/valsartan pokazuje mehanizam djelovanja inhibitora angiotenzinskog receptora i neprilizina tako što istodobno inhibira neprilizin (neutralna endopeptidaza; NEP) putem LBQ657, aktivnog metabolita prolijeka sakubitrila, te blokira receptor angiotenzina II tip 1 (AT1) putem valsartana. Komplementarne kardiovaskularne koristi sakubitrila/valsartana u bolesnika sa zatajivanjem srca pripisuju se povećanju količine peptida koje neprilizin razgrađuje, kao što su natriuretski peptidi (NP), pomoću LBQ657 i istodobnoj 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 sustava koja bi rezultirala vazokonstrikcijom, zadržavanjem natrija i tekućine putem bubrega, aktivacijom staničnog rasta i proliferacije te naknadnim maladaptivnim kardiovaskularnim remodeliranjem.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci sakubitrila/valsartana ocjenjivani su nakon primjene jednokratne i višekratnih doza u zdravih ispitanika i u bolesnika sa zatajivanjem srca, te su u skladu s istodobnom inhibicijom neprilizina i blokadom RAAS-a. U 7-dnevnom valsartanom kontroliranom ispitivanju u bolesnika sa sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF), primjena sakubitrila/valsartana rezultirala je početnim povećanjem natriureze, povećanjem koncentracije cGMP-a u mokraći te smanjenim razinama u plazmi srednje-regionalnog proatrijalnog natriuretskog peptida (MR-proANP) i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) u usporedbi s valsartanom. U 21-dnevnom ispitivanju u bolesnika s HFrEF-om, sakubitril/valsartan je značajno povećao ANP i

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

cGMP u mokraći te cGMP u plazmi, a smanjio NT-proBNP, aldosteron i endotelin-1 u plazmi u usporedbi 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 usporedbi s enalaprilom. U ispitivanju PANORAMA-HF, smanjeni NT-proBNP bio je opažen u 4. i 12. tjednu za sakubitril/valsartan (40,2 % i 49,8 %) i enalapril (18,0 % i 44,9 %) u usporedbi s početnim vrijednostima. Razine NT-proBNP-a nastavile su se smanjivati za trajanja ispitivanja uz smanjenje od 65,1 % za sakubitril/valsartan i 61,6 % za enalapril u 52. tjednu u usporedbi s početnim vrijednostima. BNP nije prikladan biomarker zatajivanja srca u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom zato što je BNP supstrat neprilizina (vidjeti dio 4.4). NT-proBNP nije supstrat neprilizina i stoga je prikladniji biomarker.

U temeljitom kliničkom ispitivanju QTc intervala u zdravih muških ispitanika, jednokratne doze sakubitrila/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 (Aβ) iz mozga i cerebrospinalne tekućine. Primjena sakubitrila/valsartana 194 mg sakubitrila/206 mg valsartana jedanput na dan tijekom dva tjedna u zdravih ispitanika bila je povezana s povećanjem Aβ1-38 u cerebrospinalnoj tekućini u usporedbi s placebom; nije bilo promjena u koncentracijama Aβ1-40 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 bolesnika u kojem se uspoređivao sakubitril/valsartan s enalaprilom, gdje su oba lijeka primjenjivana u odraslih bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, NYHA klase II – IV i smanjenom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF] ≤ 40 %, kasnije izmijenjeno u ≤ 35 %) uz druge terapije za zatajivanje srca. Primarni kompozitni ishod obuhvatio je kardiovaskularnu (KV) smrt ili hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. Bolesnici koji su imali SKT < 100 mmHg, teško oštećenje funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) i teško oštećenje funkcije 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 %), antagoniste mineralokortikoidnih receptora (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 tijekom kojeg su primali terapiju enalaprilom 10 mg dvaput na dan, nakon čega je slijedilo jednostruko slijepo liječenje sakubitrilom/valsartanom 100 mg dvaput na dan, povećano na 200 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.8 za prekide tijekom tog razdoblja). Zatim su bili randomizirani u dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su primali ili sakubitril/valsartan 200 mg ili enalapril 10 mg dvaput na dan [sakubitril/valsartan (n = 4209); enalapril (n = 4233)].

Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije bila je 64 godine, a 19 % imalo je 75 godina ili više. Kod randomizacije je 70 % bolesnika 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 %) bolesnika s početnom LVEF > 35 % i ≤ 40 %.

U skupini koja je primala sakubitril/valsartan, 76 % bolesnika ostalo je na ciljnoj dozi od 200 mg dvaput na dan na kraju ispitivanja (srednja dnevna doza od 375 mg). U skupini koja je primala

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

enalapril, 75 % bolesnika 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 zatajivanja srca na 21,8 % u usporedbi s 26,5 % kod bolesnika liječenih enalaprilom. Apsolutna smanjenja rizika bila su 4,7 % za kompozitni ishod KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca, 3,1 % samo za KV smrt te 2,8 % samo za prvu hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. Relativno smanjenje rizika iznosilo je 20 % u odnosu na enalapril (vidjeti Tablicu 3). Ovaj je učinak bio uočen rano i održao se za vrijeme trajanja ispitivanja (vidjeti Sliku 1). Obje su komponente doprinijele smanjenju rizika. Iznenadna smrt predstavljala je 45 % kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 20 % u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom u usporedbi s bolesnicima liječenim enalaprilom (omjer hazarda [engl. *hazard ratio*, HR] 0,80, p = 0,0082). Zatajivanje srca kao pumpe predstavljalo je 26 % kardiovaskularnih smrti i bilo je smanjeno za 21 % u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom u usporedbi s bolesnicima liječenima enalaprilom (HR 0,79, p = 0,0338).

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

Sakubitril/valsartan je poboljšao preživljenje uz značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka od 2,8 % (sakubitril/valsartan, 17 %, enalapril, 19,8 %). Relativno smanjenje rizika bilo je 16 % u usporedbi s enalaprilom (vidjeti Tablicu 3).

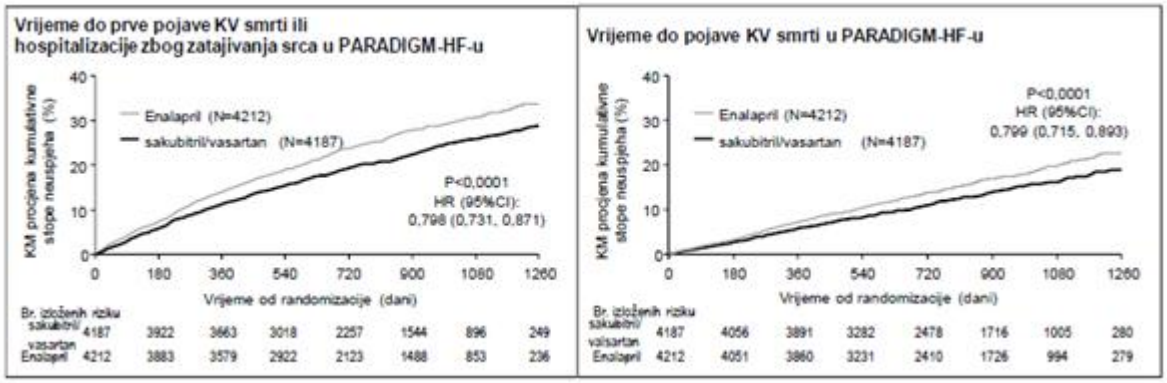
Tablica 3 Učinak liječenja za primarni kompozitni ishod, njegove komponente i smrtnost od svih uzroka tijekom medijana praćenja od 27 mjeseci

	Sakubitril/ valsartan N=4 187[♯] n (%)	**Enalapril N=4 212[♯] n (%)**	**Omjer hazarda (95% CI)**	**Relativno smanjenje rizika**	**p-vrijednost*****
Primarni kompozitni ishod KV smrti i hospitalizacija zbog zatajivanja srca*	914 (21,83)	1 117 (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 zatajivanja 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 definiran kao vrijeme do prvog događaja KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca.
**KV smrt uključuje sve bolesnike 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 kardiovaskularne smrti

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO



TITRATION

TITRATION je bilo 12-tjedno ispitivanje sigurnosti i podnošljivosti u 538 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (NYHA klasa II–IV) i sistoličkom disfunkcijom (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula ≤ 35 %) koji nisu nikada primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili na različitim dozama ACE inhibitora ili ARB-a prije ulaska u ispitivanje. Bolesnici su primali početnu dozu sakubitrila/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 tjedna ili od 6 tjedana. Više je bolesnika koji nikada prije nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili koji su bili na terapiji niskom dozom (ekvivalentno < 10 mg enalaprila/dan) moglo postići i održati dozu sakubitrila/valsartana od 200 mg kada se doza titrirala prema većoj tijekom 6 tjedana (84,8 %) u odnosu na 3 tjedna (73,6 %). Ukupno je 76 % bolesnika postiglo i održalo ciljnu dozu sakubitrila/valsartana 200 mg dvaput na dan bez ikakvog prekida u doziranju ili postupno sniženje doze tijekom 12 tjedana.

Pedijatrijska populacija

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, ispitivanje faze 3, bilo je multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u kojem su se uspoređivali sakubitril/valsartan i enalapril u 375 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 18 godina sa zatajivanjem srca zbog sistemske sistolične disfunkcije lijeve klijetke (LVEF ≤ 45 % ili frakcionalno skraćenje ≤ 22,5 %). Primarni cilj bio je utvrditi je li sakubitril/valsartan superioran u odnosu na enalapril u pedijatrijskih bolesnika s HF-om za vrijeme trajanja liječenja od 52 tjedna na temelju mjere ishoda u vidu globalnog ranga. Primarna mjera ishoda u vidu globalnog ranga izvedena je rangiranjem bolesnika (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 bolesnika (Ljestvica bolesnikovog općeg dojma [engl. *Patient Global Impression Scale*, PGIS]). Bolesnici sa sistemskom desnom klijetkom ili jednom klijetkom i bolesnici s restriktivnom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom bili su isključeni iz ispitivanja. Ciljna doza održavanja sakubitrila/valsartana bila je 2,3 mg/kg dvaput na dan u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 1 godine te 3,1 mg/kg dvaput na dan u bolesnika u dobi od 1 do < 18 godina uz najveću dozu od 200 mg dvaput na dan. Ciljna doza održavanja enalaprila bila je 0,15 mg/kg dvaput na dan u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 1 godine te 0,2 mg/kg dvaput na dan u bolesnika u dobi od 1 do < 18 godina uz najveću dozu od 10 mg dvaput na dan.

U ispitivanju je 9 bolesnika bilo u dobi od 1 mjeseca do < 1 godine, 61 bolesnik je bio u dobi od 1 godine do < 2 godine, 85 bolesnika je bilo u dobi od 2 do < 6 godina, a 220 bolesnika je bilo u dobi od 6 do < 18 godina. Na početku je 15,7 % bolesnika 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 s kardiomiopatijom (63,5 %). Prije sudjelovanja u ispitivanju bolesnici su se najčešće liječili ACE inhibitorima/ARB-ovima (93 %), betablokatorima (70 %), antagonistima aldosterona (70 %) i diureticima (84 %).

Omjer izgleda prema Mann-Whitneyu za primarnu mjeru ishoda u vidu globalnog ranga bio je 0,907

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

(95 % CI 0,72; 1,14), numerički u korist sakubitrila/valsartana (vidjeti Tablicu 4). Sakubitril/valsartan i enalapril pokazali su usporediva klinički relevantna poboljšanja sekundarnih mjera ishoda u vidu promjene NYHA/ROSS klase i rezultata za PGIS u odnosu na početne. U 52. su tjednu 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 % bolesnika 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 % bolesnika 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 sakubitril/valsartanom bio je sličan razmjeru opaženom u odraslih bolesnika sa zatajivanjem srca 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 bolesnika sa zatajivanjem srca. Bilo je premalo bolesnika mlađih od 1 godine da bi se mogla ocijeniti djelotvornost sakubitrila/valsartana u toj dobnoj skupini.

Tablica 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	Vjerojatnost povoljnog ishoda (%)*	Vjerojatnost povoljnog ishoda (%)*	Izgledi ** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

*% vjerojatnosti povoljnog ishoda ili Mann-Whitney vjerojatnost (MWP) za primijenjeno liječenje procijenjeno je na temelju postotka dobitaka parovnih usporedba globalnog ranga između bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom naspram bolesnika 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 sakubitrila/valsartana, a > 1 u korist enalaprila.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Valsartan sadržan u sakubitrilu/valsartanu više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu; 26 mg, 51 mg i 103 mg valsartana u sakubitrilu/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 vršne 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 sakubitrila/valsartana dvaput na dan, razine sakubitrila, LBQ657 i valsartana u stanju dinamičke ravnoteže postižu se za tri dana. U stanju dinamičke ravnoteže, sakubitril i valsartan ne akumuliraju se značajno, 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 temelju

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

usporedbe 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 opsegu. Valsartan se minimalno metabolizira, budući da se samo oko 20 % doze vraća u obliku metabolita. Utvrđen je hidroksilni metabolit valsartana u plazmi pri niskim koncentracijama (< 10 %).

Budući da je metabolizam sakubitrila i valsartana posredovan CYP450 enzimima minimalan, ne očekuje se da će istodobna 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 temelju CYP450 nizak, budući da je metabolizam sakubitrila/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 poluеliminacije (T½) 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 sakubitrila/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 usporedbi s mlađim ispitanicima.

Oštećenje funkcije bubrega
Uočena je korelacija između bubrežne funkcije i sistemske izloženosti LBQ657 u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. Izloženost LBQ657 u bolesnika s umjerenim (30 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (15 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) bila je 1,4 puta odnosno 2,2 puta viša u usporedbi s bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije bubrega (60 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR < 90 ml/min/1,73 m^2) koji su bili najveća skupina bolesnika uključena u PARADIGM-HF. Izloženost valsartanu bila je slična u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega u usporedbi s bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega.
Nisu provedena ispitivanja u bolesnika koji su na dijalizi. Međutim, LBQ657 i valsartan u velikoj se mjeri vežu za protein u plazmi i stoga je malo vjerojatno da će se ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije 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 usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Međutim, u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije 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 usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Sakubitril/valsartan nije bio ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika sakubitrila/valsartana ocjenjivala se u pedijatrijskih bolesnika sa zatajivanjem srca u dobi od 1 mjeseca do < 1 godine te od 1 godine do < 18 godina i ukazala je da je farmakokinetički profil sakubitrila/valsartana u pedijatrijskih i odraslih bolesnika sličan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Plodnost, reprodukcija i razvoj

Liječenje sakubitrilom/valsartanom tijekom organogeneze rezultiralo je povećanom embriofetalnom smrtnosti u štakora pri dozama ≥ 49 mg sakubitrila/51 mg valsartana/kg/dan (≤ 0,72 puta najveće preporučene doze za ljude [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD] na temelju AUC-a) i u kunića pri dozama ≥ 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 temelju niske incidencije fetalne hidrocefalije, povezano s toksičnim dozama za majku, što je bilo uočeno u kunića uz dozu sakubitrila/valsartana ≥ 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Kardiovaskularne abnormalnosti (uglavnom kardiomegalija) uočene su u fetusa kunića pri dozama koje nisu toksične za majku (1,46 mg sakubitrila/1,54 mg valsartana/kg/dan). Blago povećanje dviju varijacija fetusnog skeleta (deformirana sternebra, dvostrana osifikacija sternebre) bilo je uočeno u kunića pri dozi sakubitrila/valsartana od 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Štetni embriofetalni učinci sakubitrila/valsartana pripisuju se antagonističkoj aktivnosti prema angiotenzinskom receptoru (vidjeti dio 4.6).

Liječenje sakubitrilom tijekom organogeneze rezultiralo je embriofetalnom smrtnošću i embriofetalnom toksičnošću (smanjena fetalna tjelesna težina i malformacije skeleta) u kunića 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. Embriofetalna razina bez opaženih štetnih učinaka (NOAEL) za sakubitril bila je najmanje 750 mg/kg/dan u štakora i 200 mg/kg/dan u kunića (2,2 puta MRHD-a na temelju AUC-a LBQ657).

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

Ostali neklinički nalazi

Sakubitril/valsartan
Učinci sakubitrila/valsartana na koncentracije amiloida-β u cerebrospinalnoj tekućini i moždanom tkivu ocijenjeni su u mladih (2 – 4 godine starosti) *cynomolgus* majmuna liječenih sakubitrilom/valsartanom (24 mg sakubitrila/26 mg valsartana/kg/dan) tijekom dva tjedna. U ovom ispitivanju klirens Aβ-a u cerebrospinalnoj tekućini u *cynomolgus* majmuna bio je smanjen, povećavajući razine Aβ1-40, 1-42 i 1-38 u cerebrospinalnoj tekućini; nije bilo odgovarajućeg povećanja razina Aβ-a u mozgu. Povećanja Aβ1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini nisu bila uočena

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

u dvotjednom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 5.1). Uz to, u toksikološkom ispitivanju u *cynomolgus* majmuna liječenih sakubitrilom/valsartanom u dozi od 146 mg sakubitrila/154 mg valsartana/kg/dan tijekom 39 tjedana, nije bilo dokaza prisutnosti amiloidnih plakova u mozgu. Amiloidni sadržaj nije, međutim, bio kvantitativno mjeren u ovom ispitivanju.

Sakubitril
U juvenilnih štakora liječenih sakubitrilom (postnatalni dani od 7. do 70.), došlo je do smanjenja razvoja koštane mase i produljenja kosti povezanih s dobi uz otprilike dvostruku AUC izloženost aktivnom metabolitu sakubitrila, LBQ657, na temelju pedijatrijske kliničke doze sakubitrila/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 inhibitorni 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 bolesnika pod normalnim uvjetima. Međutim, blaga prolazna interferencija sakubitrila s ranom fazom zacjeljivanja prijeloma u odraslih ne može se isključiti. Klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika (ispitivanje PANORAMA-HF) nisu pokazali dokaze da sakubitril/valsartan utječe na tjelesnu težinu, visinu, opseg glave i stopu prijeloma. Gustoća kostiju nije bila mjerena u ispitivanju. Dugoročni podaci u pedijatrijskih bolesnika (PANORAMA-HF OLE) nisu pokazali dokaze o štetnim učincima sakubitrila/valsartana na rast (kostiju) ili stope prijeloma.

Valsartan
U 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 tijekom prvih 13 dana života. Ovo se razdoblje podudara s 36 tjedana gestacije u ljudi, koje bi se povremeno moglo produžiti do 44 tjedna nakon začeća u ljudi. Funkcionalno sazrijevanje bubrega proces je koji se odvija tijekom prve godine života u ljudi. Posljedično tomu ne može se isključiti klinička relevantnost u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine, dok neklinički podaci ne ukazuju na sigurnosni problem za pedijatrijske bolesnike starije od 1 godine.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
talk
hidroksipropilceluloza, niskosupstituirana
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica
Atrilesto 24 mg/26 mg, 97 mg/103 mg:
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
makrogol 4 000
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Atrilesto 49 mg/51 mg:
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO

talk
makrogol 4 000
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE (Aclar)//Alu blisteri i perforirani blisteri s jediničnom dozom pakirani u kartonske kutije.

Veličine pakiranja od 28, 56, 28x1, 56x1 filmom obložena tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Atrilesto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete: HR-H-544345002
Atrilesto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete: HR-H-157111936
Atrilesto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete: HR-H-598843196

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

11. srpnja 2025. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.09.2026.

HALMED
02 - 11 - 2026
ODOBRENO