

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Culbista 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži sakubitrilnatrij i valsartandinatrij što odgovara 24,3 mg sakubitrila i 25,7 mg valsartana.

Culbista 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži sakubitrilnatrij i valsartandinatrij što odgovara 48,6 mg sakubitrila i 51,4 mg valsartana.

Culbista 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži sakubitrilnatrij i valsartandinatrij što odgovara 97,2 mg sakubitrila i 102,8 mg valsartana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Culbista 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Bijele, bikonveksne, ovalne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „S7V” s jedne strane i „L1” s druge strane. Približne dimenzije tablete 13 mm x 5 mm.

Culbista 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, bikonveksne, ovalne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „S7V” s jedne strane i „M2” s druge strane. Približne dimenzije tablete 12 mm x 5 mm.

Culbista 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, bikonveksne, ovalne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „S7V” s jedne strane i „H3” s druge strane. Približne dimenzije tablete 16 mm x 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zatajivanje srca u odraslih

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Opće napomene

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

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

Zatajivanje srca u odraslih

Preporučena početna doza lijeka Culbista je jedna tableta od 49 mg/51 mg dvaput na dan. 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 Culbista (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 (ekvivalentno ≥ 10 mg enalapрила dnevno). Culbista nije namijenjena ovoj skupini bolesnika.

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). Culbista nije namijenjena bolesnicima sa SKT-om < 100 mmHg do 110 mmHg.

Zatajivanje srca u djece

Culbista nije namijenjena za pedijatrijske bolesnike.

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/ $1,73$ m²) oštećenjem funkcije bubrega. Culbista nije namijenjena bolesnicima sa umjerenom do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Culbista nije namijenjena bolesnicima sa umjerenim oštećenjem jetre.

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

Način primjene

Peroralna primjena.

Culbista 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). Culbista 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 ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).
- Culbista 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 $\geq 100 \text{ mmHg}$ za odrasle bolesnike. 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 ($< 112 \text{ mmHg}$). Kada se 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 odvagati 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 ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) 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 $> 5,4 \text{ mmol/l}$. 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 $> 5,4 \text{ mmol/l}$, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Culbista.

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 ($0,3 - 0,5 \text{ ml}$) 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).

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

Intestinalni angioedem

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 dozi od 97 mg/103 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije koje rezultiraju kontraindikacijom

ACE inhibitori

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).

Aliskiren

Istodobna primjena sakubitrila/valsartana i lijekova koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 može 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 sildenafilu 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), antagonist 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.

Nitrati, npr. nitroglicerina

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 sublingvalnim, oralnim ili transdermalnim nitratima. U principu, nije potrebno prilagođavanje doze.

OATP i MRP2 prijenosnici

Aktivni metaboliti sakubitrida (LBQ657) i valsartana su supstrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; valsartan je također supstrat MRP2. Stoga istodobna primjena sakubitrida/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 sakubitrida/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 sakubitrida/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 sakubitrida u trudnica. Ispitivanja u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Sakubitril/valsartan

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

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 dojljama u dozi od 24 mg/26 mg sakubitrida/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, Culbista 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 ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

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
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 PARADIGMHF, 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

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 prolijeke 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 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 (A β) 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 A β 1-38 u cerebrospinalnoj

tekućini u usporedbi s placebo; 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 m²) 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 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 atrijske.

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

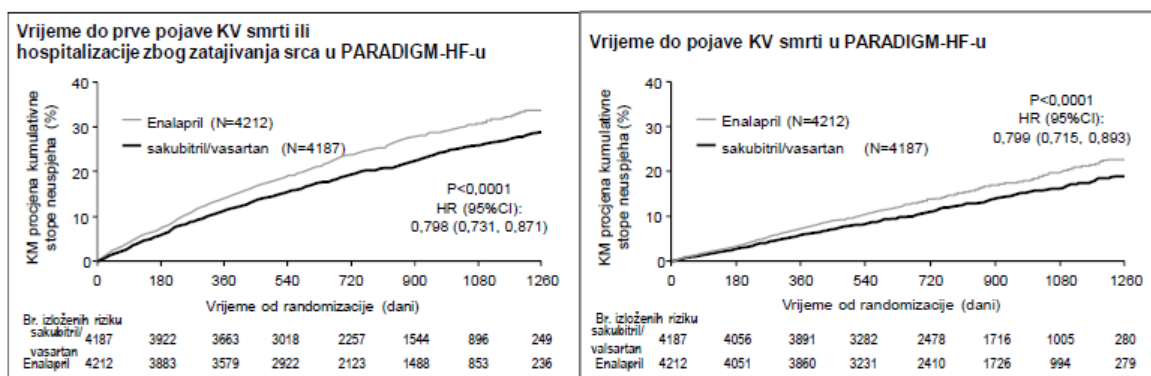
	Sakubitril/ valsartan N=4187 [#] n (%)	Enalapril N=4212 [#] n (%)	Omjer hazarda (95% CI)	Relativno smanjenje rizika	p- vrijednost* **
Primarni kompozitni ishod KV smrti i hospitalizacija zbog zatajivanja srca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Pojedinačne komponente primarnog kompozitnog ishoda					
KV smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prva hospitalizacija zbog 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 KV smrti

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 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 polueliminacije ($T_{1/2}$) od otprilike 1,43 sata, 11,48 sati, odnosno 9,90 sati.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitrila, LBQ657 i valsartana bila je otprilike linearna u rasponu doza 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 ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i teškim oštećenjem funkcije bubrega ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bila je 1,4 puta odnosno 2,2 puta viša u usporedbi s bolesnicima s blagim

oštećenjem funkcije bubrega ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) koji su bili najveća skupina bolesnika uključena u PARADIGM-HF. Izloženost valsartanu bila je slična u bolesnika sa umjerenim i teškim oštećenjem bubrega u usporedbi sa bolesnicima sa 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 ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Učinak spola

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

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 $\geq 49 \text{ mg sakubitrila/51 mg valsartana/kg/dan}$ ($\leq 0,72$ puta najveće preporučene doze za ljude [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD] na temelju AUC-a) i u kunića pri dozama $\geq 4,9 \text{ mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan}$ (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 $\geq 4,9 \text{ mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan}$. Kardiovaskularne abnormalnosti (uglavnom kardiomegalija) uočene su u fetusa kunića pri dozama koje nisu toksične za majku ($1,46 \text{ mg sakubitrila/1,54 mg valsartana/kg/dan}$). Blago povećanje dviju varijacija fetusnog skeleta (deformirana sternebra, dvostrana osifikacija sternebre) bilo je uočeno u kunića pri dozi sakubitrila/valsartana od $4,9 \text{ mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan}$. 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 povezanim 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 $> 50 \text{ mg/kg/dan}$. 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 sakubitрила/valsartana na koncentracije amiloida- β u cerebrospinalnoj tekućini i moždanom tkivu ocijenjeni su u mladim (2 – 4 godine starosti) cynomolgus majmuna liječenih sakubitrilom/valsartanom (24 mg sakubitрила/26 mg valsartana/kg/dan) tijekom dva tjedna. U ovom ispitivanju klirens A β -a u cerebrospinalnoj tekućini u cynomolgus majmuna bio je smanjen, povećavajući razine A β 1-40, 1-42 i 1-38 u cerebrospinalnoj tekućini; nije bilo odgovarajućeg povećanja razina A β -a u mozgu. Povećanja A β 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini nisu bila uočena 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 sakubitрила/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 sakubitрила, LBQ657. Mehanizam tih nalaza u juvenilnih štakora nisu poznati. Ispitivanje u odraslih štakora pokazalo je samo minimalan prolazan inhibitorski učinak na mineralnu gustoću kostiju, ali ne na bilo koje druge parametre relevantne za rast kostiju, što ukazuje da nema relevantnog učinka sakubitрила na kosti u populacijama odraslih bolesnika pod normalnim uvjetima. Međutim, blaga prolazna interferencija sakubitрила s ranom fazom zacjeljivanja prijeloma u odraslih ne može se isključiti.

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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza, niskosupstituirana
Krospovidon, tip A i tip B
Talk
Silicijev dioksid, koloidni bezvodni
Magnezijev stearat

Film ovojnica

Culbista 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Poli(vinil-alkohol)- djelomično hidroliziran
Titanijev dioksid
Makrogol
Talk

Culbista 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Poli(vinil-alkohol)- djelomično hidroliziran
Titanijev dioksid
Makrogol
Talk
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, žuti (E172)

Culbista 97 mg/103mg filmom obložene tablete

Poli(vinil-alkohol)- djelomično hidroliziran
Titanijev dioksid
Makrogol
Talk
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, žuti (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

oPA/Al/PVC-Al blisteri

Culbista 49 mg/51 mg filmom obložene tablete i Culbista 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Blisteri koji sadrže 14, 20, 28, 56, 168 ili 196 filmom obloženih tableta te višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) ili 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta.

Blisteri s jediničnom dozom koji sadrže 14x1, 20x1, 28x1, 56x1, 168x1 or 196x1 filmom obloženih tableta te višestruka pakiranja od 168 (3 pakiranja od 56x1) ili 196 (7 pakiranja od 28x1) filmom obloženih tableta.

Culbista 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Blisteri koji sadrže 14, 20, 28, 56, ili 196 filmom obloženih tableta te višestruka pakiranja koja sadrže 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta.

Blisteri s jediničnom dozom koji sadrže 14x1, 20x1, 28x1, 56x1, or 196x1 filmom obloženih tableta te višestruka pakiranja od 196 (7 pakiranja od 28x1) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje <i druga rukovanja lijekom>

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Njemačka

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

Culbista 24 mg/26 mg filmom obložene tablete: HR-H-661159927

Culbista 49 mg/51 mg filmom obložene tablete: HR-H-481814956

Culbista 97 mg/103 mg filmom obložene tablete: HR-H-451087973

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. srpnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/