

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Albaliva 24 mg/26 mg
Albaliva 49 mg/51 mg
Albaliva 97 mg/103 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Albaliva 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu (ako sakubitril-trometamol) a 25,7 mg valsartanu (ako dihydrát draselnej soli valsartan-trometamolu).

Albaliva 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu (ako sakubitril-trometamol) a 51,4 mg valsartanu (ako dihydrát draselnej soli valsartan-trometamolu).

Albaliva 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu (ako sakubitril-trometamol) a 102,8 mg valsartanu (ako dihydrát draselnej soli valsartan-trometamolu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Albaliva 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

Biela alebo takmer biela oválna bikonvexná filmom obalená tableta so štylizovaným znakom „E“ a kódom 651 na jednej strane a bez označenia na druhej strane. Bez zápachu alebo takmer bez zápachu. Približné rozmery tablety sú 9,5 mm × 4,5 mm.

Albaliva 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

Biela alebo takmer biela oválna bikonvexná filmom obalená tableta so štylizovaným znakom „E“ a kódom 652 na jednej strane a bez označenia na druhej strane. Bez zápachu alebo takmer bez zápachu. Približné rozmery tablety sú 12,5 mm × 6,5 mm.

Albaliva 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

Biela alebo takmer biela oválna bikonvexná filmom obalená tableta so štylizovaným znakom „E“ a kódom 653 na jednej strane a bez označenia na druhej strane. Bez zápachu alebo takmer bez zápachu. Približné rozmery tablety sú 15,5 mm × 8,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zlyhávanie srdca u dospelých

Albaliva je indikovaná dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického zlyhávania srdca so zníženou ejekčnou frakciou (pozri časť 5.1).

Zlyhávanie srdca u pediatrických pacientov

Albaliva je indikovaná deťom a dospievajúcim vo veku jedného roka alebo starším na liečbu symptomatického chronického zlyhávania srdca so systolickou dysfunkciou ľavej komory (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Všeobecné zásady

Albaliva sa nemá podávať súbežne s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) alebo s blokátorom receptora angiotenzínu II (ARB). Vzhľadom na možné riziko angioedému pri súbežnom užívaní s inhibítorom ACE sa jeho podávanie nesmie začať skôr ako 36 hodín od ukončenia liečby inhibítorom ACE (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Valsartan, ktorý je súčasťou lieku s kombináciou sakubitril/valsartan, má vyššiu biologickú dostupnosť ako valsartan, ktorý je na trhu v iných tabletových liekových formách (pozri časť 5.2).

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť ďalšiu dávku v plánovanom čase.

Zlyhávanie srdca u dospelých

Odporúčaná začiatková dávka Albalivy je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denne, s výnimkou situácií opísaných nižšie. Dávka sa má zdvojnásobiť po 2 – 4 týždňoch na cieľovú dávku jednej tablety 97 mg/103 mg dvakrát denne, podľa toho, ako pacient znáša liečbu (pozri časť 5.1).

Ak sa u pacientov vyskytnú problémy so znášanlivosťou (systolický tlak krvi [STK] ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenzia, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek), odporúča sa úprava dávkovania súbežne podávaných liekov, dočasná titrácia dávky nadol alebo ukončenie podávania Albalivy (pozri časť 4.4).

V štúdií PARADIGM-HF sa sakubitril/valsartan podával v kombinácii s inými liečbami zlyhávania srdca namiesto inhibítora ACE alebo iného ARB (pozri časť 5.1). Obmedzené skúsenosti sú u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú inhibítor ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, preto sa u týchto pacientov odporúča začiatková dávka 24 mg/26 mg dvakrát denne a pomalá titrácia dávky (zdvojnásobenie každé 3 – 4 týždne) (pozri „TITRATION“ v časti 5.1).

Liečba sa nemá začať u pacientov s koncentráciou draslíka v sére $> 5,4$ mmol/l alebo s STK < 100 mmHg (pozri časť 4.4). Začiatková dávka 24 mg/26 mg dvakrát denne sa má zväziť u pacientov s STK ≥ 100 až 110 mmHg.

Zlyhávanie srdca u pediatrických pacientov

V tabuľke 1 sú uvedené odporúčané dávky pre pediatrických pacientov. Odporúčaná dávka sa má užívať perorálne dvakrát denne. Dávka sa má zvyšovať každé 2 – 4 týždne na cieľovú dávku podľa

toho, ako pacient znáša liečbu.

Filmom obalené tablety Albaliva nie sú vhodné pre deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg. Pre týchto pacientov je sakubitril/valsartan dostupný vo forme granulátu.

Tabuľka 1 Odporúčané titrovanie dávky

Telesná hmotnosť pacienta	Podávať dvakrát denne			
	Polovica začiatočnej dávky*	Začiatočná dávka	Prechodná dávka	Cieľová dávka
Pediatrickí pacienti s hmotnosťou nižšou ako 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pediatrickí pacienti s hmotnosťou najmenej 40 kg a menej ako 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatrickí pacienti s hmotnosťou najmenej 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Polovica začiatočnej dávky sa odporúča u pacientov, ktorí neužívajú inhibítor ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, pacientov s poruchou funkcie obličiek (odhadovaná hodnota glomerulárnej filtrácie [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri osobitné populácie).

[#] 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg a 3,1 mg/kg označujú kombinované množstvo sakubitrilu a valsartanu a majú sa podávať ako granulát.

U pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú inhibítor ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, sa odporúča polovica začiatočnej dávky. Pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatočná dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne (podávaná ako granulát). Dávka sa má po začatí liečby zvyšovať na štandardnú začiatočnú dávku podľa odporúčaného titrovania dávky v tabuľke 1 a upravovať každé 3 – 4 týždne.

Napríklad pediatrický pacient s hmotnosťou 25 kg, ktorý predtým neužíval inhibítor ACE, má začať s polovičnou štandardnou začiatočnou dávkou, ktorá zodpovedá 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dvakrát denne, podávanej ako granulát. Po zaokrúhlení na najbližší počet celých kapsúl to zodpovedá 2 kapsulám 6 mg/6 mg sakubitrilu/valsartanu dvakrát denne.

Liečba sa nemá začať u pacientov s koncentráciou draslíka v sére > 5,3 mmol/l alebo s STK < 5. percentil pre vek pacienta. Ak sa u pacientov vyskytnú problémy so znášanlivosťou (STK < 5. percentil pre vek pacienta, symptomatická hypotenzia, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek), odporúča sa upraviť liečbu súbežne podávanými liekmi, dočasne titrovať nadol alebo prerušiť podávanie Albalivy (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Staršie osoby

Dávka sa má upraviť podľa funkcie obličiek staršieho pacienta.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60 – 90 ml/min/1,73 m²) nie je potrebná úprava dávky.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 – 60 ml/min/1,73 m²) sa má zvážiť polovica začiatočnej dávky. Keďže u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek

(eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sú veľmi obmedzené klinické skúsenosti (pozri časť 5.1), Albaliva sa má u nich používať s opatrnosťou a odporúča sa polovica začiatkovej dávky. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatková dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne (podávaná ako granulát). Po začatí liečby sa má dávka zvyšovať podľa odporúčaného titrovania dávky každé 2 – 4 týždne.

S pacientami v terminálnom štádiu choroby obličiek nie sú žiadne skúsenosti a použitie Albalivy sa u nich neodporúča.

Porucha funkcie pečene

Pri podávaní Albalivy pacientom s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky.

Klinické skúsenosti u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo s hodnotami aspartátaminotransferázy (AST)/alanínaminotransferázy (ALT), ktoré sú viac ako dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia, sú obmedzené. Albaliva sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou a odporúča sa u nich polovica začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatková dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne (podávaná ako granulát). Po začatí liečby sa má dávka zvyšovať podľa odporúčaného titrovania dávky každé 2 – 4 týždne.

Albaliva je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Albalivy u detí vo veku menej ako 1 rok neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Albaliva sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa musia zapíť pohárom vody. Delenie alebo drvenie tabliet sa neodporúča.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné užívanie s inhibítormi ACE (pozri časti 4.4 a 4.5). Albaliva sa nesmie podávať skôr ako 36 hodín od ukončenia liečby inhibítorom ACE.
- Údaj o angioedéme súvisiacom s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE alebo ARB v anamnéze (pozri časť 4.4).
- Dedičný alebo idiopatický angioedém (pozri časť 4.4).
- Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza (pozri časť 4.2).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

- Kombinácia sakubitril/valsartan s inhibítorom ACE je kontraindikovaná pre zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan sa nesmie začať podávať skôr ako 36 hodín od užitia poslednej dávky inhibítora ACE. Ak sa liečba sakubitrilom/valsartanom ukončí, liečba

inhibítorom ACE sa nesmie začať skôr ako 36 hodín od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

- Kombinácia sakubitril/valsartan s priamymi inhibítormi renínu, napr. aliskirénom, sa neodporúča (pozri časť 4.5). Kombinácia sakubitril/valsartan s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikovaná u pacientov s diabetom mellitus alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.3 a 4.5).
- Albaliva obsahuje valsartan, preto sa nemá podávať súbežne s iným liekom obsahujúcim ARB (pozri časti 4.2 a 4.5).

Hypotenzia

Liečba sa nemá začať, ak STK nie je $\geq 100 \text{ mmHg}$ u dospelých pacientov alebo $\geq 5.$ percentil STK pre vek pediatrického pacienta. Pacienti s STK nižším ako tieto hodnoty sa nesledovali (pozri časť 5.1). U dospelých pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom boli v klinických skúšaniach hlásené prípady symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.8), hlavne u pacientov vo veku ≥ 65 rokov, pacientov s chorobou obličiek a u pacientov s nízkym STK ($< 112 \text{ mmHg}$). Na začiatku liečby alebo počas titrácie dávky sakubitrilu/valsartanu sa má rutinne kontrolovať tlak krvi. Ak sa objaví hypotenzia, odporúča sa dočasná titrácia nadol alebo ukončenie podávania sakubitrilu/valsartanu (pozri časť 4.2). Má sa zvážiť úprava dávky diuretík, súbežne užívaných antihypertenzív a liečba iných príčin hypotenzie (napr. hypovolémie). Symptomatická hypotenzia sa pravdepodobnejšie objaví vtedy, ak u pacienta došlo k deplécii objemu spôsobenej napr. diuretickou liečbou, obmedzením soli v strave, hnačkou alebo vracaním. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa má upraviť pred začiatkom liečby sakubitrilom/valsartanom, avšak toto nápravné opatrenie sa musí dôkladne zvážiť vzhľadom na riziko objemového preťaženia.

Porucha funkcie obličiek

Vyhodnotenie stavu pacienta so zlyhávaním srdca má vždy zahŕňať posúdenie funkcie obličiek. U pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek je vyššie riziko vzniku hypotenzie (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhad $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sú veľmi obmedzené klinické skúsenosti a u týchto pacientov môže byť najvyššie riziko hypotenzie (pozri časť 4.2). U pacientov v terminálnom štádiu choroby obličiek nie sú skúsenosti a preto sa u nich použitie sakubitrilu/valsartanu neodporúča.

Zhoršenie funkcie obličiek

Užívanie sakubitrilu/valsartanu sa môže spájať so znížením funkcie obličiek. Riziko môže ďalej zvyšovať dehydratácia alebo súbežné užívanie nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) (pozri časť 4.5). Titrácia nadol sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyskytne klinicky významný pokles funkcie obličiek.

Hyperkaliémia

Liečba sa nemá začať, ak je koncentrácia draslíka v sére $> 5,4 \text{ mmol/l}$ u dospelých pacientov a $> 5,3 \text{ mmol/l}$ u pediatrických pacientov. Užívanie sakubitrilu/valsartanu sa môže spájať so zvýšením rizika hyperkaliémie, hoci sa môže vyskytnúť aj hypokaliémia (pozri časť 4.8). Odporúča sa sledovať koncentráciu draslíka v sére, hlavne u pacientov s rizikovými faktormi, napr. poruchou funkcie obličiek, diabetom mellitus či hypoaldosteronizmom, u pacientov s vysokým príjmom draslíka v strave alebo počas liečby antagonistami mineralokortikoidov (pozri časť 4.2). Ak sa u pacientov vyvinie klinicky závažná hyperkaliémia, odporúča sa úprava dávkovania súbežne užívaných liekov, alebo dočasná titrácia nadol alebo ukončenie podávania. Ak je koncentrácia draslíka v sére $> 5,4 \text{ mmol/l}$, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Angioedém

U pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom bol hlásený angioedém. Ak sa objaví angioedém, podávanie sakubitrilu/valsartanu sa má okamžite ukončiť a má sa podať vhodná liečba a zabezpečiť sledovanie až do úplného a trvalého vymiznutia prejavov a príznakov. Liek sa nesmie znovu podať.

V prípadoch potvrdeného angioedému, kde sa edém obmedzil iba na tvár a pery, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli prospešné pri zmierňovaní príznakov.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť smrteľný. Pri postihnutí jazyka, hlasiviek alebo hrtana, ktoré môže spôsobiť nepriechodnosť dýchacích ciest, sa má ihneď podať vhodná liečba, napr. roztok adrenalínu 1 mg/1 ml (0,3 – 0,5 ml) a/alebo treba vykonať opatrenia potrebné na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

Pacienti s angioedémom v anamnéze sa nesledovali. Keďže u nich môže byť vyššie riziko angioedému, odporúča sa opatrnosť, ak sa sakubitril/valsartan používa u takýchto pacientov. Sakubitril/valsartan je kontraindikovaný u pacientov so známymi údajmi o angioedéme súvisiacom s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE alebo ARB v anamnéze, alebo s dedičným alebo idiopatickým angioedémom (pozri časť 4.3).

Černošskí pacienti majú zvýšenú náchylnosť na vznik angioedému (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II, vrátane valsartanu, bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba sakubitrilom/valsartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Pacienti so stenózou obličkových artérií

Sakubitril/valsartan môže zvyšovať koncentrácie močoviny v krvi a kreatinínu v sére u pacientov s bilaterálnou alebo unilaterálnou stenózou obličkových artérií. U pacientov so stenózou obličkovej artérie je potrebná opatrnosť a odporúča sa sledovanie funkcie obličiek.

Pacienti s funkčnou triedou IV podľa klasifikácie *New York Heart Association* (NYHA)

Opatrnosť je potrebná na začiatku liečby sakubitrilom/valsartanom u pacientov s funkčnou triedou IV podľa klasifikácie NYHA vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti v tejto populácii.

Nátriuretický peptid typu B (*B-type natriuretic peptide*, BNP)

BNP nie je vhodným biomarkerom srdcového zlyhávania u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom, pretože je to substrát neprilyzínu (pozri časť 5.1).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klinické skúsenosti u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo s hodnotami AST/ALT, ktoré sú viac ako dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia, sú obmedzené. U týchto pacientov sa môže zvýšiť expozícia a bezpečnosť nie je stanovená. Pri používaní u týchto pacientov sa preto odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2). Sakubitril/valsartan je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirkózou alebo cholestázou (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3).

Psychiatrické poruchy

Psychiatrické udalosti ako halucinácie, paranoja a poruchy spánku, boli v súvislosti s psychotickými udalosťami spojené s užívaním sakubitrilu/valsartanu. Ak sa u pacienta vyskytnú takéto udalosti, má sa zvážiť prerušenie liečby sakubitrilom/valsartanom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie, ktoré majú za následok kontraindikáciu

Inhibitory ACE

Súbežné užívanie sakubitrilu/valsartanu a inhibítorov ACE je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvýšiť riziko angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín od užitia poslednej dávky inhibítora ACE. Liečba inhibítorom ACE sa nesmie začať skôr ako 36 hodín od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.2 a 4.3).

Aliskirén

Súbežné užívanie sakubitrilu/valsartanu a liekov obsahujúcich aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3). Kombinácia sakubitril/valsartan s priamymi inhibítormi renínu, napr. aliskirénom, sa neodporúča (pozri časť 4.4). Kombinácia sakubitril/valsartan s aliskirenom sa môže spájať s vyššou frekvenciou nežiaducich reakcií, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Interakcie, pre ktoré sa súbežné použitie neodporúča

Sakubitril/valsartan obsahuje valsartan, preto sa nemá podávať súbežne s iným liekom obsahujúcim ARB (pozri časť 4.4).

Interakcie vyžadujúce opatnosť

Substráty OATP1B1 a OATP1B3, napr. statíny

Údaje *in vitro* naznačujú, že sakubitril inhibuje transportéry OATP1B1 a OATP1B3. Albaliva preto môže zvyšovať systémovú expozíciu substrátom OATP1B1 a OATP1B3, napr. statínom. Súbežné podávanie sakubitrilu/valsartanu zvýšilo c_{max} atorvastatínu a jeho metabolitov až 2-násobne a AUC až 1,3-násobne. Pri súbežnom podávaní sakubitrilu/valsartanu so statínmi je potrebná opatnosť. Žiadna klinicky významná lieková interakcia sa nepozorovala pri súbežnom podávaní simvastatínu a Albalivy.

Inhibitory PDE5 vrátane sildenafilu

Pridanie jednorazovej dávky sildenafilu k sakubitrilu/valsartanu v rovnovážnom stave sa u pacientov s hypertenziou spájalo s významne vyšším poklesom krvného tlaku v porovnaní s podávaním samotného sakubitrilu/valsartanu. Preto je na začiatku podávania sildenafilu alebo iného inhibítora PDE5 pacientom liečeným sakubitrilom/valsartanom potrebná opatnosť.

Draslík

Súbežné užívanie diuretik šetriacich draslík (triamterénu, amiloridu), antagonistov mineralokortikoidov (napr. spironolaktónu, eplerenónu), doplnkov draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík, alebo iných látok (napr. heparínu) môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére a zvýšeniu kreatinínu v sére. Sledovanie draslíka v sére sa odporúča, ak sa sakubitril/valsartan podáva súbežne s týmito látkami (pozri časť 4.4).

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2)

U starších pacientov, pacientov s depléciou objemu (vrátane pacientov liečených diuretikami) alebo u pacientov so zníženou funkciou obličiek môže súbežné užívanie sakubitrilu/valsartanu a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek. Preto sa sledovanie funkcie obličiek odporúča na začiatku alebo pri úprave liečby u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom, ktorí súbežne užívajú NSAID (pozri časť 4.4).

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE alebo s antagonistami receptora angiotenzínu II vrátane sakubitrilu/valsartanu bolo hlásené reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity lítia. Preto sa táto kombinácia neodporúča. Ak je táto kombinácia nutná, odporúča sa dôkladné

sledovanie koncentrácie lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, riziko toxicity lítia sa môže ďalej zvyšovať.

Furosemid

Súbežné podávanie sakubitrilu/valsartanu a furosemidu nemalo vplyv na farmakokinetiku sakubitrilu/valsartanu, ale znížilo c_{max} furosemidu o 50 % a AUC furosemidu o 28 %. Zatiaľ čo množstvo moču sa významne nezmenilo, vylučovanie sodíka močom sa do 4 hodín a 24 hodín od súbežného podania znížilo. Priemerná denná dávka furosemidu u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom sa oproti východiskovej dávke do konca štúdie PARADIGM-HF nezmenila.

Nitráty, napr. glyceroltrinitrát

Pokiaľ ide o zníženie krvného tlaku, medzi sakubitrilom/valsartanom a intravenózne podávaným glyceroltrinitrátom nebola žiadna interakcia. Súbežné podávanie glyceroltrinitrátu a sakubitrilu/valsartanu sa spájalo s rozdielom srdcovej frekvencie 5 bpm v porovnaní s podávaním samotného glyceroltrinitrátu. Podobný účinok na srdcovú frekvenciu sa môže vyskytnúť, keď sa sakubitril/valsartan podáva súbežne so sublingválne, perorálne alebo transdermálne používanými nitrátmi. Spravidla sa nevyžaduje úprava dávky.

Transportéry OATP a MRP2

Aktívny metabolit sakubitrilu (LBQ657) a valsartan sú substrátmi OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3; valsartan je tiež substrátom MRP2. Preto súbežné podávanie sakubitrilu/valsartanu s inhibítormi OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (napr. rifampicínom, cyklosporínom), OAT1 (napr. tenofovirom, cidofovirom) alebo MRP2 (napr. ritonavírom) môže zvýšiť systémovú expozíciu LBQ657 alebo valsartanu. Primeraná pozornosť sa má venovať začiatku alebo ukončeniu súbežnej liečby takýmito liekmi.

Metformín

Súbežné podávanie sakubitrilu/valsartanu a metformínu znížilo c_{max} aj AUC metformínu o 23 %. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Preto sa má na začiatku liečby sakubitrilom/valsartanom u pacientov užívajúcich metformín vyhodnotiť klinický stav pacienta.

Žiadna významná interakcia

Žiadna klinicky významná interakcia sa nepozorovala, keď sa sakubitril/valsartan podával súbežne s digoxínom, warfarínom, hydrochlórtiazidom, amlodipínom, omeprazolom, karvedilolom alebo s kombináciou levonorgestrel/etinylestradiol.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie sakubitrilu/valsartanu sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Valsartan

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli jednoznačné; avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Aj keď zatiaľ nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri ARB, podobné riziko pri tejto skupine liekov môže existovať. Pokiaľ sa ďalšia liečba ARB nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívne spôsoby liečby hypertenzie, ktoré majú potvrdený profil bezpečnosti pri používaní počas gravidity. Keď sa diagnostikuje gravidita, liečba ARB sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba. Je známe, že expozícia ARB pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra u ľudí má fetotoxické účinky (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia).

Ak dôjde k expozícii ARB od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali ARB, je potrebné dôsledne sledovať kvôli novej hypotenzii (pozri časť 4.3).

Sakubitril

Nie sú k dispozícii údaje o použití sakubitrilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Sakubitril/valsartan

Nie sú k dispozícii údaje o použití sakubitrilu/valsartanu u gravidných žien. Štúdie so sakubitrilom/valsartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Obmedzené údaje ukazujú, že sakubitril a jeho aktívny metabolit LBQ657 sa vylučujú do ľudského mlieka vo veľmi malých množstvách s odhadovanou relatívnou dávkou u dojčiat 0,01 % pre sakubitril a 0,46 % pre aktívny metabolit LBQ657, keď sa podávajú dojčiacim ženám v dávke 24 mg/26 mg sakubitrilu/valsartanu dvakrát denne a valsartan bol pod hranicou detekcie. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch sakubitrilu/valsartanu u novorodencov/dojčiat. Pre možné riziko nežiaducich reakcií u dojčených novorodencov/dojčiat sa Albaliva neodporúča dojčiacim ženám.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku sakubitrilu/valsartanu na fertilitu ľudí. V štúdiách u samcov a samíc potkana sa nepreukázalo zhoršenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sakubitril/valsartan má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u dospelých počas liečby sakubitrilom/valsartanom boli hypotenzia (17,6 %), hyperkaliémia (11,6 %) a porucha funkcie obličiek (10,1 %) (pozri časť 4.4). U pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom sa zaznamenal angioedém (0,5 %) (pozri popis vybraných nežiaducich reakcií).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a potom podľa frekvencie, pričom najčastejšie sú uvedené ako prvé, podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Uprednostňovaný názov	Kategória frekvencie
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	časté
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita	menej časté

Poruchy metabolismu a výživy	hyperkaliémia*	veľmi časté
	hypokaliémia	časté
	hypoglykémia	časté
	hyponatriémia	menej časté
Psychiatrické poruchy	halucinácie**	zriedkavé
	poruchy spánku	zriedkavé
	paranoja	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat	časté
	bolesť hlavy	časté
	synkopa	časté
	posturálny závrat	menej časté
	myoklónia	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	časté
Poruchy ciev	hypotenzia*	veľmi časté
	ortostatická hypotenzia	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	časté
	nauzea	časté
	gastritída	časté
	intestinálny angioedém	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus	menej časté
	exantém	menej časté
	angioedém*	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek*	veľmi časté
	zlyhávanie obličiek (zlyhávanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek)	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavu	časté
	asténia	časté

* Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

** Vráťane sluchových a zrakových halucinácií

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Angioedém

U pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom bol hlásený angioedém. V klinickom skúšaní PARADIGM-HF bol angioedém hlásený u 0,5 % pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom v porovnaní s 0,2 % pacientov liečených enalaprilom. Vyššia incidencia angioedému sa pozorovala u černošských pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom (2,4 %) a enalaprilom (0,5 %) (pozri časť 4.4).

Hyperkaliémia a draslík v sére

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF boli hyperkaliémia a koncentrácie draslíka v sére > 5,4 mmol/l hlásené u 11,6 % a 19,7 % pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom a u 14,0 % a 21,1 % pacientov liečených enalaprilom.

Tlak krvi

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF boli hypotenzia a klinicky významný nízky systolický tlak krvi (< 90 mmHg a pokles oproti východiskovej hodnote o > 20 mmHg) hlásené u 17,6 % a 4,76 %

pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom v porovnaní s 11,9 % a 2,67 % pacientov liečených enalaprilom.

Porucha funkcie obličiek

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF sa porucha funkcie obličiek zaznamenala u 10,1 % pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom a u 11,5 % pacientov liečených enalaprilom.

Pediatrická populácia

V štúdií PANORAMA-HF sa stanovila bezpečnosť sakubitrilu/valsartanu v randomizovanej štúdií kontrolovanej účinnou látkou trvajúcej 52 týždňov u 375 pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca (*heart failure*, HF) vo veku od 1 mesiaca do < 18 rokov v porovnaní s enalaprilom. 215 pacientov, ktorí prešli do dlhodobej otvorenej predĺženej štúdie (PANORAMA-HF OLE), bolo liečených s mediánom sledovania 2,5 roka, najdlhšie 4,5 roka. Profil bezpečnosti pozorovaný v oboch štúdiách bol podobný, aký sa pozoroval u dospelých pacientov. Údaje o bezpečnosti u pacientov vo veku od 1 mesiaca do < 1 roka boli obmedzené.

Údaje o bezpečnosti dostupné pre pediatrických pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V súvislosti s predávkovaním u ľudí sú dostupné iba obmedzené údaje. Jednorazová dávka 583 mg sakubitrilu/617 mg valsartanu a opakované podávanie dávok 437 mg sakubitrilu/463 mg valsartanu (14 dní) sa skúmali u zdravých dospelých dobrovoľníkov, ktorí ich dobre znášali.

Najpravdepodobnejší príznak predávkovania je hypotenzia následkom poklesu krvného tlaku vyvolaného sakubitrilom/valsartanom. Má sa poskytnúť symptomatická liečba.

Je nepravdepodobné, že sa liek odstráni hemodialýzou vzhľadom na jeho vysokú mieru väzby na bielkoviny (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém; blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB), iné kombinácie, ATC kód: C09DX04

Mechanizmus účinku

Sakubitril/valsartan má mechanizmus účinku blokátora receptora angiotenzínu a inhibítora neprilyzínu, keď súčasne inhibuje neprilyzín (neutrálna endopeptidáza; NEP) prostredníctvom LBQ657, aktívneho metabolitu prekursora sakubitrilu, a blokuje typ 1 receptora angiotenzínu II (AT1) prostredníctvom valsartanu. Vzájomne sa dopĺňajúce kardiovaskulárne prínosy sakubitrilu/valsartanu u pacientov so srdcovým zlyhávaním sa pripisujú vzostupu peptidov, ktoré sa odbúravajú neprilyzínom, napr. nátriuretických peptidov (NP), prostredníctvom LBQ657, a simultánnej inhibícií účinkov angiotenzínu II valsartanom. NP účinkujú aktiváciou membránových receptorov spojených s guanylylcyklázou, čo má za následok zvýšenie koncentrácie druhého posla, cyklického

guanozínmonofosfátu (cGMP), čo môže spôsobiť vazodilatáciu, nátriurézu a diurézu, zvýšenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie a prietoku krvi obličkami, inhibíciu uvoľňovania renínu a aldosterónu, zníženie aktivity sympatikových nervov, ako aj antihypertrofické a antifibrotické účinky.

Valsartan inhibuje škodlivé účinky angiotenzínu II na srdce, cievy a obličky selektívnym blokovaním receptora AT1, a tiež inhibuje uvoľňovanie aldosterónu závislé od angiotenzínu II. Tým sa zabráni pretrvávajúcej aktivácii systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý by mal za následok vazokonstrikciu, retenciu sodíka a vody obličkami, aktiváciu bunkového rastu a proliferácie a následnú maladaptívnu remodeláciu kardiovaskulárneho systému.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky sakubitrilu/valsartanu sa vyhodnotili po jednorazových a opakovaných dávkach podaných zdravým osobám a pacientom so zlyhávaním srdca a zodpovedajú simultánnej inhibícii neprilyzínu a blokáde RAAS. V štúdií kontrolovanej valsartanom trvajúcej 7 dní u pacientov so zníženou ejekčnou frakciou (HFrEF) vyvolalo podávanie sakubitrilu/valsartanu v porovnaní s valsartanom počiatkové zvýšenie nátriurézy, zvýšenie cGMP v moči a zníženie plazmatickej koncentrácie úseku strednej časti proátriového nátriuretického peptidu (*mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*, MR-proANP) a N-terminálnej časti prohormónu mozgového nátriuretického peptidu (*N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*, NT-proBNP). V klinickom skúšaní trvajúcom 21 dní u pacientov s HFrEF sakubitril/valsartan oproti východiskovým hodnotám významne zvýšil ANP a cGMP v moči a cGMP v plazme a znížil NT-proBNP, aldosterón a endotelín-1 v plazme. Receptor AT1 bol tiež blokovaný, čo preukázala zvýšená aktivita plazmatického renínu a koncentrácie renínu v plazme. V štúdií PARADIGM-HF sakubitril/valsartan v porovnaní s enalaprilom znížil NT-proBNP v plazme a zvýšil BNP v plazme a cGMP v moči. V štúdií PANORAMA-HF sa pozorovalo zníženie NT-proBNP po 4 a 12 týždňoch pri sakubitrile/valsartane (40,2 % a 49,8 %) a enalapriľe (18,0 % a 44,9 %) v porovnaní s východiskovými hodnotami. Koncentrácie NT-proBNP sa počas trvania štúdie naďalej znižovali, s poklesom o 65,1 % pri sakubitrile/valsartane a 61,6 % pri enalapriľe po 52 týždňoch v porovnaní s východiskovými hodnotami. BNP nie je u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom vhodný biomarker srdcového zlyhávania, pretože BNP je substrátom neprilyzínu (pozri časť 4.4). NT-proBNP nie je substrátom neprilyzínu, preto je vhodnejším biomarkerom.

V podrobnom klinickom skúšaní zameranom na QTc u zdravých mužov nemali jednorazové dávky sakubitrilu/valsartanu 194 mg sakubitrilu/206 mg valsartanu a 583 mg sakubitrilu/617 mg valsartanu žiadny vplyv na repolarizáciu srdca.

Neprilyzín je jedným z viacerých enzýmov podieľajúcich sa na klírense amyloidu- β (A β) z mozgu a mozgovomiechového moku (*cerebrospinal fluid*, CSF). Podávanie 194 mg sakubitrilu/206 mg valsartanu jedenkrát denne počas dvoch týždňov zdravým osobám sa v porovnaní s placebom spájalo so zvýšením A β 1-38 v CSF; koncentrácie A β 1-40 a 1-42 v CSF sa nezmenili. Klinický význam tohto zistenia nie je známy (pozri časť 5.3).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liekové sily 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg sa v niektorých publikáciách uvádzajú ako 50 mg, 100 mg alebo 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, pivotná štúdia 3. fázy, bola medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia s 8 442 pacientmi porovnávajúca sakubitril/valsartan s enalaprilom, ktoré sa podávali dospelým pacientom s chronickým zlyhávaním srdca triedy II-IV podľa NYHA a zníženou ejekčnou frakciou (ejekčná frakcia ľavej komory [*left ventricular ejection fraction*, LVEF] $\leq$ 40 %, neskôr zmenená na $\leq$ 35 %) okrem inej liečby zlyhávania srdca. Primárny cieľový ukazovateľ sa skladal z úmrtia z kardiovaskulárnej (KV) príčiny alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca (HF). Pacienti s STK

< 100 mmHg, ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a ťažkou poruchou funkcie pečene boli pri skriningu vylúčení, preto neboli prospektívne sledovaní.

Pred účasťou v štúdiu boli pacienti náležite liečení štandardnou liečbou, ktorá zahŕňala inhibítory ACE alebo ARB (> 99 %), betablokátory (94 %), antagonisty mineralokortikoidov (58 %) a diuretiká (82 %). Medián trvania ďalšieho sledovania bol 27 mesiacov a pacienti boli liečení najdlhšie 4,3 roka.

Pacienti museli ukončiť dovtedajšiu liečbu inhibítorom ACE alebo ARB a začať sekvenčnú, jednoducho zaslepenú úvodnú fázu, počas ktorej dostali liečbu enalaprilom 10 mg dvakrát denne, po ktorej nasledovala jednoducho zaslepená liečba sakubitrilom/valsartanom 100 mg dvakrát denne a zvýšenie dávky na 200 mg dvakrát denne (údaje o ukončeníach liečby v tomto období pozri v časti 4.8). Potom boli randomizovaní do dvojito zaslepenej fázy štúdie, počas ktorej dostávali buď sakubitril/valsartan 200 mg, alebo enalapril 10 mg dvakrát denne [sakubitril/valsartan (n = 4 209); enalapril (n = 4 233)].

Priemerný vek skúmanej populácie bol 64 rokov a 19 % bolo vo veku 75 rokov alebo viac. Pri randomizácii malo 70 % pacientov triedu II podľa NYHA, 24 % triedu III a 0,7 % malo triedu IV. Priemerná LVEF bola 29 % a 963 pacientov (11,4 %) malo východiskovú hodnotu LVEF > 35 % a ≤ 40 %.

V skupine sakubitrilu/valsartanu ostalo 76 % pacientov na konci štúdie na cieľovej dávke 200 mg dvakrát denne (priemerná denná dávka 375 mg). V skupine enalaprilu ostalo 75 % pacientov na konci štúdie na cieľovej dávke 10 mg dvakrát denne (priemerná denná dávka 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan bol lepší ako enalapril, keďže v porovnaní s enalaprilom znížil riziko úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca na 21,8 % v porovnaní s 26,5 % pacientov liečených enalaprilom. Absolútne zníženie rizika bolo 4,7 % pri kombinácii úmrtia z KV príčiny alebo hospitalizácie pre HF, 3,1 % pri samotnom úmrtí z KV príčiny a 2,8 % pri samotnej prvej hospitalizácii pre HF. Relatívne zníženie rizika bolo 20 % oproti enalaprilu (pozri tabuľku 3). Tento účinok sa pozoroval skoro a pretrval počas celého trvania klinického skúšania (pozri obrázok 1). Obe zložky prispeli k zníženiu rizika. Náhla smrť predstavovala 45 % úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom v porovnaní s pacientmi liečenými enalaprilom sa znížila o 20 % (pomer rizík [*hazard ratio*, HR] 0,80; p = 0,0082). Zlyhanie srdca ako pumpy bolo príčinou 26 % úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom sa v porovnaní s pacientmi liečenými enalaprilom znížilo o 21 % (HR 0,79; p = 0,0338).

Toto zníženie rizika sa zhodne pozorovalo vo všetkých podskupinách vrátane pohlavia, veku, rasy, zemepisnej polohy, triedy NYHA (II/III), ejekčnej frakcie, funkcie obličiek, diabetu alebo hypertenzie v anamnéze, predchádzajúcej liečby zlyhávania srdca a fibrilácie predsiení.

Sakubitril/valsartan zlepšil prežívanie a výrazne znížil mortalitu z akejkoľvek príčiny o 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relatívne zníženie rizika bolo 16 % v porovnaní s enalaprilom (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3 Účinok liečby na primárny zložený cieľový ukazovateľ, jeho zložky a mortalitu z akejkoľvek príčiny počas mediánu sledovania 27 mesiacov

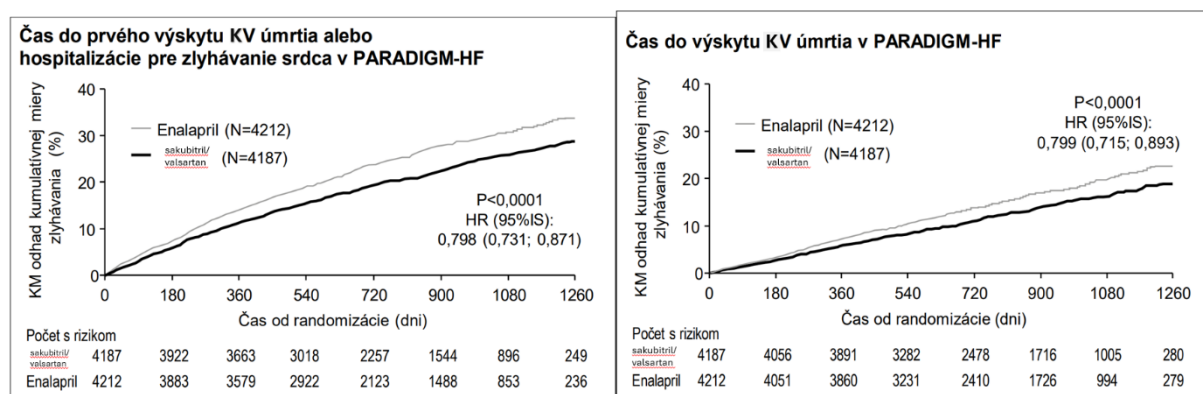
	Sakubitril/ valsartan N = 4 187[#] n (%)	Enalapril N = 4 212[#] n (%)	Pomer rizík (95 % IS)	Relatívne zníženie rizika	Hodnota p***
Primárny zložený cieľový ukazovateľ KV úmrtia a hospitalizácie pre zlyhávajúce srdca*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Jednotlivé zložky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa					
KV úmrtie**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
Prvá hospitalizácia pre zlyhávajúce srdca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Sekundárny cieľový ukazovateľ					
Mortalita z akejkoľvek príčiny	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

* Primárny cieľový ukazovateľ bol definovaný ako čas do prvej udalosti úmrtia z KV príčiny alebo hospitalizácie pre HF.

** KV úmrtie zahŕňa všetkých pacientov, ktorí zomreli do dátumu ukončenia zberu údajov, bez ohľadu na predošlú hospitalizáciu.

*** Jednostranná hodnota p

[#] Celkový analyzovaný súbor

Obrázok 1 Kaplanove-Meierove krivky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa a zložky KV úmrtia

TITRATION

TITRATION bolo 12 týždňov trvajúca štúdia skúmajúca bezpečnosť a znášanlivosť u 538 pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (trieda II – IV podľa NYHA) a systolickou dysfunkciou (ejekčná frakcia ľavej komory ≤ 35 %), v minulosti neliečených inhibítorom ACE ani ARB, alebo liečených rôznymi dávkami inhibítorov ACE alebo ARB pred vstupom do štúdie. Pacienti dostali začiatkovú dávku sakubitrilu/valsartanu 50 mg dvakrát denne a dávka sa titrovala nahor na 100 mg dvakrát denne, a potom na cieľovú dávku 200 mg dvakrát denne, v 3-týždňovom alebo 6-týždňovom režime.

Viac pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení inhibítorom ACE ani ARB, alebo dostali liečbu nízkymi dávkami (zodpovedajúcimi < 10 mg enalaprilu/deň), dosiahlo a udržalo si dávku

sakubitrilu/valsartanu 200 mg, keď sa dávka titrovala nahor počas 6 týždňov (84,8 %) oproti 3 týždňom (73,6 %). Celkovo 76 % pacientov dosiahlo a udržalo si cieľovú dávku sakubitrilu/valsartanu 200 mg dvakrát denne bez prerušenia podávania alebo bez titrácie nadol počas 12 týždňov.

Pediatrická populácia

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, štúdia 3. fázy, bola medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia porovnávajúca sakubitril/valsartan a enalapril u 375 pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do < 18 rokov so zlyhávaním srdca spôsobeným systémovou systolickou dysfunkciou ľavej komory ($LVEF \leq 45\%$ alebo frakčné skrátenie $\leq 22,5\%$). Primárnym cieľom bolo zistiť, či sakubitril/valsartan bol lepší ako enalapril u pediatrických pacientov s HF počas liečby trvajúcej 52 týždňov na základe globálneho poradia cieľového ukazovateľa. Globálne poradie primárneho cieľového ukazovateľa bolo odvodené od poradia pacientov (od najhoršieho k najlepšiemu výsledku) na základe klinických udalostí, ako boli smrť, zavedenie mechanickej podpory životných funkcií, zaradenie do zoznamu čakateľov na urgentnú transplantáciu srdca, zhoršenie HF, stanovenie funkčnej kapacity (skóre NYHA/ROSS) a príznaky HF hlásené pacientom (*Patient Global Impression Scale*, PGIS). Pacienti so systémovými príznakmi stavu pravej komory alebo s jedinou komorou a pacienti s reštriktívnou alebo hypertrofickou kardiomyopatiou boli zo štúdie vylúčení. Cieľová udržiavacia dávka sakubitrilu/valsartanu bola 2,3 mg/kg dvakrát denne u pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do < 1 roka a 3,1 mg/kg dvakrát denne u pacientov vo veku od 1 do < 18 rokov s maximálnou dávkou 200 mg dvakrát denne. Cieľová udržiavacia dávka enalaprilu bola 0,15 mg/kg dvakrát denne u pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do < 1 roka a 0,2 mg/kg dvakrát denne u pacientov vo veku od 1 do < 18 rokov s maximálnou dávkou 10 mg dvakrát denne.

V štúdiu bolo 9 pacientov vo veku od 1 mesiaca do < 1 roka, 61 pacientov bolo vo veku od 1 do < 2 rokov, 85 pacientov bolo vo veku od 2 do < 6 rokov a 220 pacientov bolo vo veku od 6 do < 18 rokov. Pri zaradení do klinického skúšania malo 15,7 % pacientov triedu NYHA/ROSS I, 69,3 % triedu II, 14,4 % triedu III a 0,5 % triedu IV. Priemerná hodnota LVEF bola 32 %. Najčastejšie sa vyskytujúce príčiny zlyhávania srdca súviseli s kardiomyopatiou (63,5 %). Pred účasťou v štúdiu boli pacienti najčastejšie liečení inhibítormi ACE/ARB (93 %), betablokátormi (70 %), antagonistami aldosterónu (70 %) a diuretikami (84 %).

Mannova-Whitneyho šanca globálneho poradia primárneho cieľového ukazovateľa bola 0,907 (95 % IS 0,72; 1,14), číselne v prospech sakubitrilu/valsartanu (pozri tabuľku 4). Sakubitril/valsartan a enalapril vykazovali porovnateľné klinicky významné zlepšenia sekundárnych cieľových ukazovateľov triedy NYHA/ROSS a zmenu skóre PGIS v porovnaní s východiskovými hodnotami. Po 52. týždni boli zmeny funkčnej triedy NYHA/ROSS oproti východiskovým hodnotám: zlepšenie u 37,7 % a 34,0 %; bez zmeny u 50,6 % a 56,6 %; zhoršenie u 11,7 % a 9,4 % pacientov pri sakubitrile/valsartane a enalapriľe, v uvedenom poradí. Podobné boli aj zmeny skóre PGIS oproti východiskovým hodnotám: zlepšenie u 35,5 % a 34,8 %; bez zmeny u 48,0 % a 47,5 %; zhoršenie 16,5 % a 17,7 % pacientov pri sakubitrile/valsartane a enalapriľe, v uvedenom poradí. NT-proBNP bolo podstatne znížené oproti východiskovej hodnote v oboch skupinách liečby. Miera zníženia NT-proBNP so sakubitrilom/valsartanom bola podobná, aká sa pozorovala u dospelých pacientov so zlyhávaním srdca v PARADIGM-HF. Sakubitril/valsartan zlepšil výsledky a znížil NT-proBNP v PARADIGM-HF, preto sa považoval pokles NT-proBNP spojený so symptomatickými a funkčnými zlepšeniami oproti východiskovým hodnotám, ktoré sa pozorovali v PANORAMA-HF, za rozumný základ pre odvodenie klinického prínosu pre pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca. Pacientov vo veku menej ako 1 rok bolo príliš málo na vyhodnotenie účinnosti sakubitrilu/valsartanu v tejto vekovej skupine.

Tabuľka 4 Účinok liečby na globálne poradie primárneho cieľového ukazovateľa v PANORAMA-HF

	Sakubitril/valsartan N = 187	Enalapril N = 188	Účinok liečby
Globálne poradie primárneho cieľového ukazovateľa	Pravdepodobnosť priaznivého výsledku (%) [*]	Pravdepodobnosť priaznivého výsledku (%) [*]	Šanca ^{**} (95 % IS)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

^{*} Pravdepodobnosť priaznivého výsledku alebo Mannova-Whitneyho pravdepodobnosť (*Mann-Whitney probability*, MWP) pre danú liečbu sa odhadla na základe percenta výhier v párových porovnaníach skóre globálneho poradia medzi pacientmi liečenými sakubitrilom/valsartanom oproti pacientom liečeným enalaprilom (každé vyššie skóre sa ráta ako jedna výhra a každé rovnaké skóre sa ráta ako polovica výhry).

^{**} Mannova-Whitneyho šanca sa vyrátala ako odhadovaná MWP pre enalapril vydelená odhadovanou MWP pre sakubitril/valsartan, so šancou < 1 v prospech sakubitrilu/valsartanu a > 1 v prospech enalaprilu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan, ktorý sa nachádza v kombinácii sakubitril/valsartan, je biologicky dostupnejší ako valsartan v iných tabletových liekových formách, ktoré sú na trhu; 26 mg, 51 mg a 103 mg valsartanu v sakubitrile/valsartane zodpovedá v uvedenom poradí 40 mg, 80 mg a 160 mg valsartanu v iných liekových formách tabliet na trhu.

Dospelá populácia

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa sakubitril/valsartan rozkladá na valsartan a prekursor sakubitril. Sakubitril sa ďalej metabolizuje na aktívny metabolit LBQ657. Tieto dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie po 2 hodinách, 1 hodine a po 2 hodinách, uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť perorálne podávaného sakubitrilu sa odhaduje na viac ako 60 % a valsartanu na 23 %.

Po podávaní sakubitrilu/valsartanu dvakrát denne sa rovnovážne koncentrácie sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu dosahujú za tri dni. V rovnovážnom stave sa sakubitril a valsartan významne neakumulujú, zatiaľ čo LBQ657 sa akumuluje 1,6-násobne. Podávanie s jedlom nemá klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu. Sakubitril/valsartan sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Sakubitril, LBQ657 a valsartan sa vo veľkej miere viažu na bielkoviny plazmy (94 – 97 %). Na základe porovnania expozície v plazme a CSF, LBQ657 prestupuje cez hematoencefalickú bariéru v obmedzenom rozsahu (0,28 %). Priemerný zdanlivý distribučný objem valsartanu a sakubitrilu bol 75 litrov až 103 litrov, v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Sakubitril sa rýchlo premieňa na LBQ657 pôsobením karboxylesteráz 1b a 1c; LBQ657 sa ďalej významnejšie nemetabolizuje. Valsartan sa metabolizuje minimálne, keďže len asi 20 % dávky sa nájde vo forme metabolitov. V plazme sa v nízkych koncentráciách (< 10 %) identifikoval hydroxymetabolit valsartanu.

Pretože metabolizmus sakubitrilu a valsartanu sprostredkovaný enzýmami CYP450 je minimálny, nepredpokladá sa, že súbežné podávanie s liekmi, ktoré ovplyvňujú enzýmy CYP450, má vplyv na farmakokinetiku.

Štúdie metabolizmu *in vitro* ukazujú, že potenciál pre liekové interakcie na báze CYP450 je nízky, pretože metabolizmus sakubitrilu/valsartanu prostredníctvom enzýmov CYP450 je obmedzený. Sakubitril/valsartan neindukuje ani neinhibuje enzýmy CYP450.

Eliminácia

Po perorálnom podávaní sa 52 – 68 % sakubitrilu (predovšetkým ako LBQ657) a ~13 % valsartanu a jeho metabolitov vylučuje močom; 37 – 48 % sakubitrilu (predovšetkým ako LBQ657) a 86 % valsartanu a jeho metabolitov sa vylučuje stolicou.

Sakubitril, LBQ657 a valsartan sa eliminujú z plazmy s priemerným polčasom eliminácie ($t_{1/2}$) približne 1,43 hodiny, 11,48 hodiny a 9,90 hodiny, v uvedenom poradí.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu bola približne lineárna v rozmedzí dávok sakubitrilu/valsartanu od 24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu do 97 mg sakubitrilu/103 mg valsartanu.

Osobitné populácie

Staršie osoby

U osôb vo veku nad 65 rokov je expozícia LBQ657 zvýšená o 42 % a valsartanu o 30 % v porovnaní s mladšími osobami.

Porucha funkcie obličiek

Medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou LBQ657 sa pozorovala korelácia u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek. Expozícia LBQ657 u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bola 1,4-násobne vyššia a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 2,2-násobne vyššia v porovnaní s pacientmi s ľahkou poruchou funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), najväčšou skupinou pacientov zaradenou do klinického skúšania PARADIGM-HF. Expozícia valsartanu bola podobná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s ľahkou poruchou funkcie obličiek. Žiadne štúdie sa neuskutočnili u dialyzovaných pacientov. Avšak LBQ657 a valsartan sa vo veľkej miere viažu na plazmatické bielkoviny, preto je nepravdepodobné, že sa účinne odstránia dialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa expozícia sakubitrilu v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami zvýšila 1,5-násobne a 3,4-násobne, expozícia LBQ657 sa zvýšila 1,5-násobne a 1,9-násobne a expozícia valsartanu sa zvýšila 1,2-násobne a 2,1-násobne. Avšak u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami expozícia voľným koncentráciám LBQ657 zvýšila 1,47-násobne a 3,08-násobne a expozícia voľným koncentráciám valsartanu sa zvýšila 1,09-násobne a 2,20-násobne. Sakubitril/valsartan sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou (pozri časti 4.3 a 4.4).

Vplyv pohlavia

Farmakokinetika sakubitrilu/valsartanu (sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu) je u mužov a žien podobná.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika sakubitrilu/valsartanu sa vyhodnotila u pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca vo veku od 1 mesiaca do < 1 roka a od 1 roka do < 18 rokov a ukázala, že farmakokinetický profil sakubitrilu/valsartanu u pediatrických a dospelých pacientov je podobný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje (vrátane štúdií so zložkami sakubitrilom a valsartanom a/alebo kombináciou sakubitril/valsartan) získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Fertilita, reprodukcia a vývin

Podávanie sakubitrilu/valsartanu počas organogenézy spôsobilo zvýšenú embryofetálnu úmrtnosť u potkanov pri dávkach ≥ 49 mg sakubitrilu/51 mg valsartanu/kg/deň ($\leq 0,72$ -násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí [*maximum recommended human dose*, MRHD] podľa AUC) a u králikov pri dávkach $\geq 4,9$ mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň (2-násobok MRHD podľa AUC valsartanu a 0,03-násobok MRHD podľa AUC LBQ657). Je teratogénne, ako vyplýva z nízkej incidence hydrocefalu u plodov pri dávkach toxických pre matky, čo sa pozorovalo u králikov pri dávke sakubitrilu/valsartanu $\geq 4,9$ mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň. Kardiovaskulárne abnormality (hlavne kardiomegália) sa pozorovali u plodov králikov pri dávke, ktorá nebola toxická pre matky (1,46 mg sakubitrilu/1,54 mg valsartanu/kg/deň). Mierne zvýšenie pri dvoch odchýlkach skeletu u plodov (deformácia sternebry, rozdvojená osifikácia sternebry) sa pozorovali u králikov pri dávke 4,9 mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň. Nežiaduce embryofetálne účinky sakubitrilu/valsartanu sa pripisujú jeho aktivite antagonistu receptora angiotenzínu (pozri časť 4.6).

Podávanie sakubitrilu počas organogenézy spôsobilo embryofetálnu úmrtnosť a embryofetálnu toxicitu (zníženie hmotnosti plodu a malformácie skeletu) u králikov pri dávkach spojených s toxicitou pre matky (500 mg/kg/deň; 5,7-násobok MRHD podľa AUC LBQ657). Mierne celkové oneskorenie osifikácie sa pozorovalo pri dávkach > 50 mg/kg/deň. Tento nález sa nepovažuje za nežiaduci. U potkanov, ktorým sa podával sakubitril, sa nepozoroval dôkaz embryofetálnej toxicity alebo teratogenity. Veľkosť dávky, pri ktorej sa nepozorovali žiadne embryofetálne nežiaduce účinky (*no observed adverse effect level*, NOAEL), bola pre sakubitril najmenej 750 mg/kg/deň u potkanov a 200 mg/kg/deň u králikov (2,2-násobok MRHD podľa AUC LBQ657).

Štúdie prenatalného a postnatalného vývinu u potkanov, ktoré sa vykonali s vysokými dávkami sakubitrilu až do 750 mg/kg/deň (2,2-násobok MRHD podľa AUC) a s dávkami valsartanu až do 600 mg/kg/deň (0,86-násobok MRHD podľa AUC), ukazujú, že liečba sakubitrilom/valsartanom počas organogenézy, gestácie a laktácie môže mať vplyv na vývin a prežitie mláďat.

Iné predklinické nálezy

Sakubitril/valsartan

Účinky sakubitrilu/valsartanu na koncentrácie amyloidu- β v CSF a v mozgovom tkanive sa hodnotili u mladých (2- až 4-ročných) makakov krabožravých, ktorým sa dva týždne podával sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu/kg/deň). V tejto štúdii sa znížil klírens A β v CSF u makakov krabožravých, čo v CSF zvýšilo koncentrácie A β 1-40, 1-42 a 1-38; k zodpovedajúcemu zvýšeniu koncentrácií A β v mozgu nedošlo. V dvojtyždňovej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi sa zvýšenie A β 1-40 a 1-42 v CSF ľudí nepozorovalo (pozri časť 5.1). Okrem toho v toxikologickej štúdii s makakmi krabožravými, ktorým sa podával 146 mg sakubitrilu/154 mg valsartanu/kg/deň počas 39 týždňov, neboli žiadne dôkazy prítomnosti amyloidných plakov v mozgu. Obsah amyloidov sa však v tejto štúdii kvantitatívne nestanovil.

Sakubitril

U mladých potkanov, ktorým sa podával sakubitril (7 až 70 dní po narodení), sa znížil vývin kostnej hmoty súvisiaci s vekom a spomalilo sa predlžovanie kostí pri približne 2-násobku AUC expozície aktívnemu metabolitu sakubitrilu, LBQ657, pri pediatrickej klinickej dávke sakubitrilu/valsartanu 3,1 mg/kg dvakrát denne. Mechanizmus týchto nálezov u mladých potkanov a tým aj ich význam pre ľudskú pediatrickú populáciu nie je známy. Štúdia u dospelých potkanov ukázala iba minimálny prechodný inhibičný účinok na minerálnu hustotu kostí, ale neukázala účinkov na žiadne iné parametre týkajúce sa rastu kostí, čo nenaznačuje významný účinok sakubitrilu na kosti v populácii dospelých pacientov za normálnych podmienok. Nemožno však vylúčiť mierny prechodný vplyv sakubitrilu vo včasnej fáze hojenia zlomenín u dospelých. Klinické údaje u pediatrických pacientov (štúdie PANORAMA-HF) nepriniesli dôkazy o tom, že by sakubitril/valsartan mal vplyv na telesnú hmotnosť, výšku, obvod hlavy a výskyt zlomenín. Hustota kostí sa v štúdiu nemerala. Dlhodobé údaje u pediatrických pacientov (PANORAMA-HF OLE) nepreukázali žiadne nežiaduce účinky sakubitrilu/valsartanu na rast (kostí) alebo mieru zlomenín.

Valsartan

U mladých potkanov, ktorým sa podával valsartan (7 až 70 dní po narodení), už také nízke dávky ako 1 mg/kg/deň spôsobili trvalé ireverzibilné zmeny v obličkách zahŕňajúce tubulárnu nefropatiu (niekedy sprevádzanú tubulárnou epiteliálnou nekrózou) a rozšírenie obličkovej panvičky. Tieto zmeny obličiek predstavujú očakávaný vystupňovaný farmakologický účinok inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátorov receptorov typu 1 angiotenzínu II; tieto účinky sa pozorujú u potkanov pri podávaní počas prvých 13 dní života. Toto obdobie sa zhoduje s 36 týždňami gestácie u ľudí, čo sa môže u ľudí príležitostne predĺžiť až na 44 týždňov od počatia. Funkčné dozrievanie obličiek je proces, ktorý pokračuje počas prvého roka života u ľudí. Nemožno preto vylúčiť klinický význam u pediatrických pacientov vo veku menej ako 1 rok, zatiaľ čo predklinické údaje nenaznačujú bezpečnostný problém pre pediatrických pacientov starších ako 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
mikrokryštalická celulóza (E460)
krospovidón (E1202)
stearát horečnatý (E470b)
koloidný hydrofóbny oxid kremičitý (E551)
čiasťočne substituovaná hydroxypropylcelulóza (E463a)
povidón K25 (E1201)

Filmový obal tablety

vrúbľovaný kopolymér makrogolu a polyvinylalkoholu (E1209)
mastenec (E553)
glycerol-monokaprylokaprát typ I
čiasťočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC//Al blistre.

Veľkosti balenia: 28, 30, 56, 60, 120, 168, 180 alebo 196 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Albaliva 24 mg/26 mg: 41/0227/26-S
Albaliva 49 mg/51 mg: 41/0228/26-S
Albaliva 97 mg/103 mg: 41/0229/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026