

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Valkubit 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ sakubitrilu, čo zodpovedá 24,3 mg sakubitrilu, a disodnú soľ valsartanu, čo zodpovedá 25,7 mg valsartanu.

Valkubit 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ sakubitrilu, čo zodpovedá 48,6 mg sakubitrilu, a disodnú soľ valsartanu, čo zodpovedá 51,4 mg valsartanu.

Valkubit 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ sakubitrilu, čo zodpovedá 97,2 mg sakubitrilu, a disodnú soľ valsartanu, čo zodpovedá 102,8 mg valsartanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Valkubit 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

Svetlosivoružová, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta s označením S3 na jednej strane.
Rozmer tablety: priemer približne 9 mm.

Valkubit 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

Žltá, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta s označením S2 na jednej strane.
Rozmer tablety: priemer približne 9 mm.

Valkubit 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

Oranžovoružová, oválna, bikonvexná, filmom obalená tableta s označením S1 na jednej strane.
Rozmer tablety: približne 15 mm x 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zlyhávanie srdca u dospelých

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

Zlyhávanie srdca u pediatrických pacientov

Valkubit je indikovaný 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 hľadiská

Valkubit sa nemá podávať súbežne s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*, ACE) alebo s blokátorom receptorov angiotenzínu II (*Angiotensin Receptor Blocker*, ARB).

Z dôvodu možného rizika 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, liečivo v lieku Valkubit, má vyššiu biologickú dostupnosť ako valsartan prítomný v iných tabletových liekových formách dostupných na trhu (pozri časť 5.2).

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

Zlyhávajúce srdce u dospelých

Odporúčaná začiatková dávka Valkubitu je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denne, okrem stavov opísaných nižšie. Dávka sa má po 2 – 4 týždňoch zdvojnásobiť na cieľovú dávku jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denne podľa znášanlivosti liečby pacientom (pozri časť 5.1).

Ak má pacient prejavy nedostatočnej tolerability liečby (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 Valkubitu (pozri časť 4.4).

V štúdií PARADIGM-HF sa sakubitril/valsartan podával v kombinácii s inými druhmi liečby zlyhávajúceho srdca namiesto inhibítora ACE alebo iného ARB (pozri časť 5.1). Skúsenosti u pacientov, ktorí neužívajú súčasne inhibítor ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, sú obmedzené, a preto sa u týchto pacientov odporúča začiatková dávka 24 mg/26 mg dvakrát denne a pomalá titrácia dávky (zdvojnásobenie každé 3 – 4 týždne) (pozri „Titrácia“ 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 zväčšiť u pacientov s STK $\geq 100 - 110$ mmHg

Zlyhávajúce srdce 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 až na cieľovú dávku podľa toho, ako pacient znáša liečbu.

Valkubit filmom obalené tablety nie sú vhodné pre deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg. Pre týchto pacientov môže byť dostupná iná vhodná lieková forma (granulát).

Tabuľka 1. Odporúčania na titráciu dávok

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

* Polovica začiatkovej 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 [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) a pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri osobitné populácie).

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

U pacientov, ktorí neužívajú súčasne inhibítor ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, sa odporúča polovica začiatocnej dávky.

Pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou od 40 kg až menej ako 50 kg sa odporúča začiatocná dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne (podávaná ako granulát). Dávka sa má po začatí liečby postupne zvyšovať na zvyčajnú začiatocnú dávku podľa odporúčanej titrácie dávok v tabuľke 1 a upravovať každé 3 – 4 týždne.

Napríklad pediatrický pacient s hmotnosťou 25 kg, ktorý predtým neužíval inhibítor ACE, má začať liečbu s polovičnou zvyčajnou začiatocnou dávkou, čo zodpovedá 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dvakrát denne, podávanou ako granulát (v kapsulách na otvorenie). Po zaokrúhlení na najbližší počet celých kapsúl (obsahujúcich granulát) 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 STK < 5. percentil pre vek pacienta. Ak sa u pacienta 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 Valkubitu (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Starší pacienti

Dávka sa má upraviť podľa funkcie obličiek staršieho pacienta.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60 – 90 ml/min/1,73 m²).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 – 60 ml/min/1,73 m²) sa má zvážiť polovica začiatocnej dávky. Keďže klinické skúsenosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1), Valkubit sa má podávať s opatnosťou a odporúča sa polovica začiatocnej dávky. U pediatrických pacientov s hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatocná dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne (podávaná ako granulát). Po začatí liečby sa má dávka zvyšovať podľa odporúčanej titrácie dávok každé 2 – 4 týždne.

Nie sú žiadne skúsenosti u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek a použitie Valkubitu sa u nich neodporúča.

Porucha funkcie pečene

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

Klinické skúsenosti sú obmedzené u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo s hodnotami AST/ALT (aspartátaminotransferázy/alanínaminotransferázy) viac ako dvojnásobne presahujúcimi hornú hranicu normálneho rozmedzia. Valkubit majú títo pacienti užívať s opatnosťou a odporúča sa u nich polovica začiatocnej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pre pediatrických pacientov s hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatocná dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne (podávaná ako granulát). Po začatí liečby sa má dávka zvyšovať podľa odporúčanej titrácie dávok každé 2 – 4 týždne.

Valkubit je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

Valkubit tablety sú filmom obalené, aby boli chránené pred vplyvmi prostredia a aby pacient mohol tabletu ľahšie prehltnúť. Filmový obal tablety nie je vhodný na prelomenie.

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). Valkubit sa nesmie podávať skôr ako 36 hodín od ukončenia liečby inhibítorom ACE.
- Angioedém v anamnéze súvisiaci s predošlou liečbou inhibítorom ACE alebo ARB (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 ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Závažná 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 sakubitrilu/valsartanu 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 liečby inhibítorom 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 sakubitrilu/valsartanu s priamymi inhibítormi renínu, napr. aliskirénom, sa neodporúča (pozri časť 4.5). Kombinácia sakubitrilu/valsartanu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikovaná pacientom s diabetom mellitus alebo pacientom s poruchou funkcie obličiek ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.3 a 4.5).
- Valkubit 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 nie je $\text{STK} \geq 100 \text{ mmHg}$ u dospelých pacientov alebo ≥ 5 . percentil STK pre vek pediatrického pacienta (pozri časť 4.2). Pacienti s STK nižším ako tieto hodnoty neboli sledovaní (pozri časť 5.1). Prípady symptomatickej hypotenzie boli hlásené u dospelých pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom v klinických skúšaniach (pozri časť 4.8), najmä u pacientov vo veku ≥ 65 rokov, pacientov s ochorením obličiek a 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. hypovolémia). Symptomatická hypotenzia sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytne, ak má pacient depléciu objemu spôsobenú napr. diuretickou liečbou, diétnym obmedzením soli, hnačkou alebo vracaním. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa má

upraviť pred začatím liečby sakubitrilom/valsartanom, avšak toto korekčné opatrenie sa musí dôkladne zhodnotiť s ohľadom na riziko objemového preťaženia.

Porucha funkcie obličiek

Vyhodnotenie stavu pacienta so zlyhávaním srdca má vždy zahŕňať posúdenie funkcie obličiek. Pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek majú vyššie riziko vzniku hypotenzie (pozri časť 4.2). Klinické skúsenosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhad GFR < 30 ml/min/1,73 m²) sú veľmi obmedzené a títo pacienti môžu mať najvyššie riziko hypotenzie (pozri časť 4.2). Nie sú žiadne skúsenosti u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek a použitie sakubitrilu/valsartanu sa u nich neodporúča.

Zhoršenie funkcie obličiek

Užívanie sakubitrilu/valsartanu môže byť spojené s poklesom funkcie obličiek. Riziko môže byť ďalej zvýšené dehydratáciou alebo súbežným užívaním nesteroidných protizápalových liekov (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID) (pozri časť 4.5). Titrácia nadol sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nastane klinicky významný pokles funkcie obličiek.

Hyperkaliémia

Liečba sa nemá začať, ak je koncentrácia draslíka v sére > 5,4 mmol/l u dospelých pacientov a > 5,3 mmol/l u pediatrických pacientov. Užívanie sakubitrilu/valsartanu môže byť spojené so zvýšením rizika hyperkaliémie, hoci sa môže vyskytnúť aj hypokaliémia (pozri časť 4.8). Odporúča sa sledovať draslík v sére, najmä u pacientov s rizikovými faktormi, napr. poruchou funkcie obličiek, diabetom mellitus alebo hypoaldosteronizmom alebo u pacientov s vysokým príjmom draslíka v strave alebo počas liečby antagonistami mineralokortikoidov (pozri časť 4.2). Ak sa u pacientov rozvinie klinicky závažná hyperkaliémia, odporúča sa úprava dávkovania súbežne podávaných liekov alebo dočasná titrácia nadol alebo ukončenie podávania sakubitrilu/valsartanu. Ak je koncentrácia draslíka v sére > 5,4 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, keď sa edém obmedzil na oblasť tváre a pier, stav sa zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli prospešné pri zmierňovaní príznakov.

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

Pacienti s angioedémom v anamnéze neboli sledovaní. Keďže u nich môže byť riziko angioedému vyššie, odporúča sa opatrnosť, ak sa sakubitril/valsartan užíva u týchto pacientov. Sakubitril/valsartan je kontraindikovaný pacientom so známym údajom o angioedéme v anamnéze súvisiacom s predošlou liečbou inhibítorom ACE alebo ARB, alebo s dedičným alebo idiopatickým angioedémom (pozri časť 4.3).

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

U pacientov liečených blokátormi 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 blokátorov 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 obličkovej artérie

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 NYHA (*New York Heart Association*)

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

Nátriuretický peptid typu B (*Brain Natriuretic Peptide*, BNP)

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klinické skúsenosti sú obmedzené u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo s hodnotami AST/ALT vyššími ako dvojnásobok hornej hranice normálneho rozmedzia. 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 pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirkózou alebo cholestázou (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3).

Psychické poruchy

Psychické poruchy, ako halucinácie, paranoja a poruchy spánku, boli v kontexte psychotických udalostí spojené s užívaním sakubitrilu/valsartanu. Ak sa u pacienta vyskytnú takéto udalosti, má sa zvážiť prerušenie liečby sakubitrilom/valsartanom.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie, ktoré vedú ku kontraindikácii

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 sakubitrilu/valsartanu s priamym inhibítorom renínu, napr. aliskirénom, sa neodporúča (pozri časť 4.4). Kombinácia sakubitrilu/valsartanu s aliskirénom 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, kde sa súbežné použitie neodporúča

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

Interakcie vyžadujúce opatrnosť

Substráty OATP1B1 a OATP1B3, napr. statíny

Údaje *in vitro* naznačujú, že sakubitril inhibuje transportéry OATP1B1 a OATP1B3.

Sakubitril/valsartan môže preto zvýšiť systémovú expozíciu substrátom OATP1B1 a OATP1B3, ako sú statíny.

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 opatrnosť. Žiadna klinicky významná interakcia sa nepozorovala pri súbežnom podávaní sakubitrilu/valsartanu so simvastatínom.

Inhibitory PDE5 vrátane sildenafilu

Podanie jednorazovej dávky sildenafilu ku sakubitrilu/valsartanu v rovnovážnom stave pacientom s hypertenziou bolo spojené s významne väčším 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 opatrnosť.

Draslík

Súbežné užívanie diuretík šetriacich draslík (triamterén, amilorid), antagonistov mineralokortikoidov (napr. spironolaktón, eplerenón), doplnkov draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík alebo iných liečiv (napr. heparín) môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére a zvýšeniu kreatinínu v sére. Odporúča sa sledovať draslík v sére, ak sa sakubitril/valsartan užíva súbežne s týmito liečivami (pozri časť 4.4).

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

U starších pacientov, pacientov s depléciou objemu (vrátane pacientov liečených diuretikami) alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek môže súbežné užívanie sakubitrilu/valsartanu a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek. Preto sa odporúča sledovať funkciu obličiek 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 blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB), vrátane sakubitrilu/valsartanu, bolo hlásené reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a jeho toxicity. 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, exkrécia sodíka močom sa znížila do 4 hodín a bola znížená 24 hodín od súbežného podania. Priemerná denná dávka furosemidu u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom bola od východiskovej hodnoty nezmenená do konca štúdie PARADIGM-HF.

Nitráty, napr. glycerol-trinitrát

Medzi sakubitrilom/valsartanom a intravenózne podávaným glycerol-trinitrátom nenastala interakcia týkajúca sa poklesu krvného tlaku. Súbežné podávanie glycerol-trinitrátu a sakubitrilu/valsartanu bolo spojené s liečebným rozdielom 5 úderov za minútu v srdcovej frekvencii v porovnaní s podávaním samotného glycerol-trinitrátu. Podobný účinok na srdcovú frekvenciu sa môže vyskytnúť, ak sa sakubitril/valsartan súbežne podáva so sublingválne, perorálne alebo transdermálne používanými nitrátmi. Vo všeobecnosti nie je potrebná žiadna 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 môže súbežné podávanie sakubitrilu/valsartanu s inhibítormi OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (napr. rifampicínom, cyklosporínom), OAT1 (napr. tenofovirom, cidofovirom) alebo MRP2 (napr. ritonavirom) zvýšiť systémovú expozíciu LBQ657

alebo valsartanu. Pri začatí alebo ukončení súbežnej liečby takýmito liekmi je potrebná primeraná opatrnosť.

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 pri začatí liečby sakubitrilom/valsartanom u pacientov užívajúcich metformín zhodnotiť klinický stav pacienta.

Žiadne významné interakcie

Pri súbežnom podávaní sakubitrilu/valsartanu s digoxínom, warfarínom, hydrochlórtiazidom, amlodipínom, omeprazolom, karvedilolom alebo kombináciou levonorgestrel/etinylestradiol sa nepozorovala žiadna klinicky významná interakcia.

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 boli nejednoznačné; avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri ARB, podobné riziko môže existovať aj pri tejto skupine liekov. Ak sa pokračovanie liečby ARB nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na inú alternatívu liečby hypertenzie, ktorá má potvrdený profil bezpečnosti pri použití v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba ARB sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe ARB počas druhého a tretieho trimestra u ľudí indukuje fetotoxicitu (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (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, majú byť dôkladne sledované pre hypotenziu (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. V tých istých údajoch bol valsartan pod hranicou detekcie. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch sakubitrilu/valsartanu u novorodencov/dojčiat. Pre možné riziko nežiaducich reakcií u dojčených novorodencov/dojčiat sa sakubitril neodporúča dojčiacim ženám.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku sakubitrilu/valsartanu na fertilitu ľudí. V štúdiách s touto kombináciou sa nepreukázalo žiadne zhoršenie fertility u samcov a samic potkanov (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 občas môže vyskytnúť závrat 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 (0,5 %) bol hlásený angioedém (pozri opis vybraných nežiaducich reakcií).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie, pričom najčastejšie sú uvádzané ako prvé, s použitím 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 (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2. Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Preferovaný termín	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	časté
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperkaliémia*	veľmi časté
	hypokaliémia	časté
	hypoglykémia	časté
	hyponatriémia	menej časté
	halucinácie**	zriedkavé
Psychické poruchy	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
	vyrážka	menej časté
	angioedém*	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek*	veľmi časté
	zlyhávanie obličiek	časté

	(zlyhávanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	časté
	asténia	časté

* Pozri opis vybraných nežiaducich reakcií.

**Vrátane sluchových a zrkových halucinácií.

Opis 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 hlásené hyperkaliémia a koncentrácie draslíka v sére > 5,4 mmol/l u 11,6 % a 19,7 % pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom a 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 bola hlásená porucha funkcie obličiek u 10,1 % pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom a 11,5 % pacientov liečených enalaprilom.

Pediatrická populácia

V štúdií PANORAMA-HF sa hodnotila bezpečnosť sakubitrilu/valsartanu v randomizovanej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdií počas 52 týždňov u 375 pediatrických pacientov so zlyháváním 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.

Obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné u pediatrických pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene alebo stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek.

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

O predávkovaní 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) boli skúšané u zdravých dospelých dobrovoľníkov a boli dobre znášané.

Príznaky

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

Liečba

Liek pravdepodobne nie je možné odstrániť hemodialýzou vzhľadom na vysokú mieru jeho 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 receptorov angiotenzínu a inhibítora neprilyzínu tak, že inhibuje neprilyzín (neutrálna endopeptidáza; NEP) prostredníctvom LBQ657, aktívneho metabolitu prekursora sakubitrilu, a súčasne blokuje receptory angiotenzínu II typ 1 (AT1) prostredníctvom valsartanu. Komplementárne kardiovaskulárne prínosy sakubitrilu/valsartanu u pacientov so zlyhávaním srdca sa prisudzujú vzostupu peptidov, ktoré sú štiepené neprilyzínom, napr. nátriuretické peptidy (NP), prostredníctvom LBQ657 a simultánnej inhibícii účinkov angiotenzínu II valsartanom. NP účinkujú aktiváciou membránových receptorov spojených s guanylylcyklázou, čo vedie k zvýšeniu koncentrácie druhého posla, cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP), čo môže spôsobiť vazodilatáciu, nátriurézu a diurézu, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a prietoku krvi obličkami, inhibíciu uvoľnenia renínu a aldosterónu, pokles aktivity sympatiku a antihypertrofické a antifibrotické účinky.

Valsartan inhibuje nepriaznivé účinky angiotenzínu II na srdce, cievy a obličky selektívnou blokádou receptorov AT1 a tiež inhibuje uvoľňovanie aldosterónu závislé od angiotenzínu II. Tým bráni trvalej aktivácii systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorá by mala za následok vazokonstrikciu, retenciu sodíka a vody obličkami, aktiváciu bunkového rastu a proliferáciu a následne maladaptívnu kardiovaskulárnu remodeláciu.

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) viedlo podávanie sakubitrilu/valsartanu v porovnaní s valsartanom k počiatočnému zvýšeniu nátriurézy, zvýšeniu cGMP v moči a poklesu plazmatickej koncentrácie úseku strednej časti proátriového nátriuretického peptidu (MR-proANP) a N-terminálnej časti prohormónu mozgového nátriuretického peptidu (NT-proBNP). V štúdií trvajúcej 21 dní u pacientov s HFrEF sakubitril/valsartan oproti východiskovým hodnotám významne zvýšil ANP a cGMP v moči a cGMP v plazme a znížil v plazme NT-proBNP, aldosterón a endotelín-1. AT1 receptory boli tiež blokované, čo preukázala zvýšená aktivita plazmatického renínu a koncentrácia 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 bol pozorovaný pokles NT-proBNP po 4 a 12 týždňoch pri sakubitrile/valsartane (40,2 % a 49,8 %) a pri enalaprile (18,0 % a 44,9 %) oproti východiskovým hodnotám. Koncentrácie NT-proBNP sa počas štúdie ďalej znižovali s poklesom o 65,1 % pri sakubitrile/valsartane a 61,6 % pri enalaprile po 52 týždňoch oproti východiskovým hodnotám.

BNP nie je vhodným biomarkerom zlyhávania srdca u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom, pretože BNP je substrát neprilyzínu (pozri časť 4.4). NT-proBNP nie je substrát neprilyzínu, preto je vhodnejším biomarkerom.

V podrobnej štúdii zameranej na QTc u zdravých mužov nemali jednorazové dávky sakubitrilu/valsartanu 194 mg sakubitrilu/206 mg valsartanu a 583 mg sakubitrilu/617 mg valsartanu žiadny účinok na kardiálnu repolarizáciu.

Neprilyzín je jedným z viacerých enzýmov podieľajúcich sa na klírense amyloidu- β (A β) z mozgu a mozgovomiechového moku (*Cerebrospinal Fluid*, CSF). Podávanie sakubitrilu/valsartanu 194 mg sakubitrilu/206 mg valsartanu jedenkrát denne počas dvoch týždňov zdravým osobám sa spájalo so zvýšením A β 1-38 v CSF v porovnaní s placebom; pričom 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 boli oba podávané dospelým pacientom s chronickým zlyhávaním srdca triedy II – IV podľa NYHA a zníženou ejekčnou frakciou (ejekčná frakcia ľavej komory [LVEF] ≤ 40 %, neskôr upravená na ≤ 35 %) navyše ku inej liečbe zlyhávania srdca. Primárny cieľový ukazovateľ sa skladal z úmrtia z kardiovaskulárnej (KV) príčiny alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca (HF). Pacienti s STK < 100 mmHg, závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a závažnou poruchou funkcie pečene boli pri skríningu vylúčení, preto neboli prospektívne sledovaní.

Pred zaradením do štúdie 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 („run-in“) 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 bolo 70 % pacientov v triede NYHA-II, 24 % v triede III a 0,7 % bolo v triede IV. Priemerná LVEF bola 29 % a 963 pacientov (11,4 %) malo východiskovú hodnotu LVEF > 35 % a ≤ 40 %.

V skupine sakubitrilu/valsartanu na konci štúdie ostalo 76 % pacientov 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 superiórny voči enalaprilu so znížením rizika kardiovaskulárnej smrti alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca na 21,8 % v porovnaní s 26,5 % u pacientov liečených enalaprilom. Zníženie absolútneho rizika bolo 4,7 % pre kompozit cieľového ukazovateľa kardiovaskulárnej smrti alebo hospitalizácie pre HF; 3,1 % pre samotné úmrtie z KV príčiny a 2,8 % pre samotnú prvú hospitalizáciu pre HF. Zníženie relatívneho rizika bolo 20 % oproti enalaprilu (pozri Tabuľku). Tento účinok bol pozorovaný skoro a trval počas celej štúdie (pozri Obrázok 1). Obe zložky prispeli k zníženiu rizika. Náhla smrť predstavovala 45 % úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a klesla o 20 % u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom v porovnaní s pacientmi liečenými enalaprilom (pomer rizík [HR] 0,80; p = 0,0082). Zlyhanie srdca ako pumpy bolo príčinou 26 % úmrtí z KV príčiny a u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom kleslo o 21 % v porovnaní s pacientmi liečenými enalaprilom (HR 0,79; p = 0,0338).

Toto zníženie rizika sa zhodne pozorovalo vo všetkých podskupinách zohľadňujúcich pohlavie, vek, rasu, geografickú polohu, triedu NYHA (II/III), ejekčnú frakciu, funkciu obličiek, diabetes alebo hypertenziu v anamnéze, predchádzajúcu liečbu zlyhávania srdca a fibriláciu predsiení.

Sakubitril/valsartan zlepšil prežívanie a signifikantne znížil mortalitu z akejkoľvek príčiny o 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Zníženie relatívneho 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 zlyhávanie 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 zlyhávanie 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

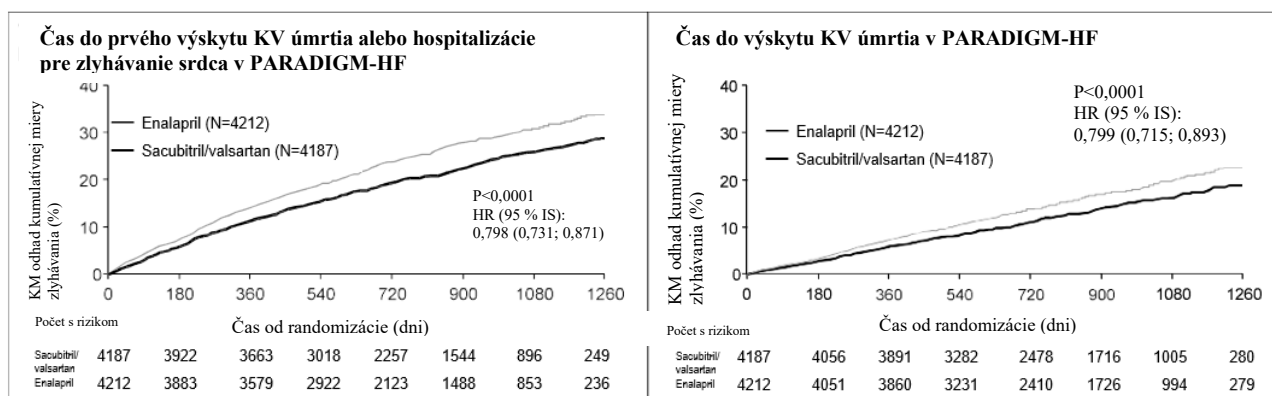
*Primárny cieľový ukazovateľ bol definovaný ako čas do prvej udalosti úmrtia z KV príčiny alebo hospitalizácie pre HF.

**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 bola 12 týždňov trvajúca štúdia skúmajúca bezpečnosť a znášanlivosť u 538 pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (NYHA trieda II – IV) a systolickou dysfunkciou (ejekčná frakcia ľavej komory ≤ 35 %) bez predošlej liečby inhibítorom ACE alebo 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 ďalej až na cieľovú dávku 200 mg dvakrát denne, v 3-týždňovom alebo 6-týždňovom režime.

Viac pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení inhibítorom ACE alebo ARB, alebo dostali liečbu nízkymi dávkami (zodpovedajúcimi < 10 mg enalaprilu/deň), dosiahlo a zachovalo 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 vyhodnotiť, či bol sakubitril/valsartan 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 (zoraďených od najhoršieho výsledku k najlepšiemu) na základe klinických udalostí ako úmrtie, zahájenie mechanickej podpory životných funkcií, zaradenie do zoznamu čakaťel'ov 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 pravých komôr alebo jednej komory a pacienti s reštriktívnou alebo hypertrofickou kardiomyopatiou boli vylúčení zo štúdie. 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 roky, 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 zaradením do štúdie boli pacienti najčastejšie liečení inhibítormi ACE/ARB (93 %), betablokátormi (70 %), antagonistami aldosterónu (70 %) a diuretikami (84 %).

Manna-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 enalaprole 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 u 16,5 % a 17,7 % pacientov pri sakubitrile/valsartane a enalaprole v uvedenom poradí.

NT-proBNP bolo podstatne znížené oproti východiskovej hodnote v oboch liečených skupinách.

Miera zníženia NT-proBNP sakubitrilom/valsartanom bola podobná, aká sa pozorovala u dospelých pacientov so zlyhávaním srdca v štúdiu PARADIGM-HF.

Sakubitril/valsartan zlepšil výsledky a znížil NT-proBNP v štúdiu 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 zlyháváním 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 (%)* 52,4	Pravdepodobnosť priaznivého výsledku (%)* 47,6	Šanca** (95% IS) 0,907 (0,72; 1,14)

* Pravdepodobnosť priaznivého výsledku alebo Manna-Whitneyho pravdepodobnosť (MWP) pre danú liečbu sa odhadla na základe percenta výhier v párových porovnostiach 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).

**Manna-Whitneyho šanca sa vypočítala 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, ako súčasť kombinácie sakubitril/valsartan, je biologicky dostupnejší oproti valsartanu v iných tabletových formách 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 formách tabliet na trhu.

Dospelá populácia

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa sakubitril/valsartan disociuje na valsartan a prekursor sakubitril. Sakubitril sa ďalej metabolizuje na aktívny metabolit LBQ657. Tieto dosahujú maximálne koncentrácie v plazme počas 2 hodín, po 1 hodine a po 2 hodinách, v 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 množstve (0,28 %). Priemerný zdanlivý distribučný objem valsartanu a sakubitrilu bol 75 l až 103 l; v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Sakubitril sa rýchlo konvertuje na LBQ657 karboxylesterázami 1b a 1c; LBQ657 sa ďalej významnejšie nemetabolizuje. Valsartan sa metabolizuje minimálne, keďže len asi 20 % dávky sa deteguje 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 by malo súbežné podávanie s liekmi, ktoré ovplyvňujú enzýmy CYP450, dopad na farmakokinetiku.

Štúdie metabolizmu *in vitro* ukazujú, že potenciál pre liekové interakcie sprostredkované 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 (primárne ako LBQ657) a ~13 % valsartanu a jeho metabolitov vylučuje močom; 37 – 48 % sakubitrilu (primárne 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

Starší pacienti

Expozícia LBQ657 je u osôb starších ako 65 rokov zvýšená o 42 % a valsartanu o 30 % v porovnaní s mladšími.

Porucha funkcie obličiek

Medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou LBQ657 sa pozorovala korelácia u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek. Expozícia LBQ657 u pacientov so stredne závažnou 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-krát vyššia a u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bola 2,2-krát vyššia v porovnaní s pacientmi s miernou 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 závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s miernou poruchou funkcie obličiek. Žiadne štúdie sa neuskutočnili u dialyzovaných pacientov. Avšak LBQ657 a valsartan sa vo veľkej miere viažu na plazmatické bielkoviny, preto nie je pravdepodobné, že sa účinne odstránia dialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou 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 miernou až stredne závažnou 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, v uvedenom poradí.

Sakubitril/valsartan sa neskúmal u pacientov so závažnou 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 sakubitrilom/valsartanom) 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 pri potkanoch 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 pri králikoch 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 teratogénny na základe nízkej incidencie hydrocefalu u plodov pri dávkach toxických pre matku, čo sa pozorovalo u králikov pri dávke sakubitrilu/valsartanu $\geq 4,9$ mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň. Kardiovaskulárne abnormality (hlavne kardiomegália) boli pozorované na plodoch králikov pri dávke, ktorá nebola toxická pre matku (1,46 mg sakubitrilu/1,54 mg valsartanu/kg/deň). Mierny nárast dvoch odchýlok skeletu u plodov (deformácia segmentu hrudnej kosti-*sternebry*, rozdvojená osifikácia *sternebry*) sa pozoroval pri králikoch po dávke sakubitrilu/valsartanu 4,9 mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň. Nežiaduce embryofetálne účinky sakubitrilu/valsartanu sa pripisujú jeho účinkom antagonistu receptorov angiotenzínu (pozri časť 4.6).

Podávanie sakubitrilu počas organogenézy viedlo k zvýšenej embryofetálnej letalite a embryofetálnej toxicite (nízkej hmotnosti plodu a malformáciám skeletu) pri králikoch po dávkach spojených s maternálnou toxicitou (500 mg/kg/deň; 5,7-násobok MRHD na základe AUC LBQ657). Mierne celkové oneskorenie osifikácie bolo pozorované pri dávkach > 50 mg/kg/deň. Tento nález sa nepovažuje za nežiaduci.

Pri potkanoch, ktorým sa podával sakubitril, sa nepozoroval žiadny 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 pri potkanoch a 200 mg/kg/deň pri králikoch (2,2-násobok MRHD na základe AUC LBQ657).

Štúdie prenatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov, ktoré sa vykonali s vysokými dávkami sakubitrilu až do 750 mg/kg/deň (2,2-násobok MRHD na základe AUC) a dávkami valsartanu až do 600 mg/kg/deň (0,86-násobok MRHD na základe 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 pri mladých (2- až 4-ročných) makakoch 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 pri makakoch 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 sakubitril/valsartan 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

Pri mladých potkanoch liečených sakubitrilom (7 až 70 dní po narodení) sa redukoval vývin kostnej hmoty súvisiaci s vekom a spomalilo sa predlžovanie kostí pri približne 2-násobku AUC expozície aktívnemu metabolitu sakubitrilu, LBQ657, na základe pediatrickej klinickej dávky sakubitrilu/valsartanu 3,1 mg/kg dvakrát denne. Mechanizmus týchto nálezov pri mladých potkanoch, a tým aj ich význam pre ľudskú pediatrickú populáciu nie je známy. Štúdia na dospelých potkanoch ukázala iba minimálny prechodný inhibičný účinok na minerálnu hustotu kostí, ale neukázala účinok na žiadne iné parametre rastu kostí, čo nenaznačuje významný účinok sakubitrilu na kosti pre populáciu dospelých pacientov za normálnych podmienok. Nemožno však vylúčiť mierny prechodný vplyv sakubitrilu vočasnej fáze hojenia zlomenín u dospelých. Klinické údaje u pediatrických pacientov (štúdia 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 výskyt zlomenín.

Valsartan

Pri mladých potkanoch, 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 pri potkanoch liečených 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 mladších ako 1 rok, zatiaľ čo predklinické údaje nenaznačujú bezpečnostné riziko pre pediatrických pacientov starších ako 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

povidón
mikrokryštalická celulóza
mastenec
krospovidón
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Filmový obal tablety

Obalová zmes:

polyvinylalkohol
uhlíčitán vápenatý
makrogol
mastenec

červený oxid železitý (E 172) [iba pre 24 mg/26 mg a 97 mg/103 mg]

čierny oxid železitý (E 172) [iba pre 24 mg/26 mg]

žltý oxid železitý (E 172) [iba pre 49 mg/51 mg]

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. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC//Al blistre: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 168, 196 a 200 filmom obalených tablet v škatuľke.

OPA/Al/PVC//Al blistre, kalendárne balenie: 14, 28, 56, 84, 168 a 196 filmom obalených tablet

v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Valkubit 24 mg/26 mg filmom obalené tablety: 41/0095/26-S

Valkubit 49 mg/51 mg filmom obalené tablety: 41/0096/26-S

Valkubit 97 mg/103 mg filmom obalené tablety: 41/0097/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. marca 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).