

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sacubitril/Valsartan STADA 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter
Sacubitril/Valsartan STADA 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter
Sacubitril/Valsartan STADA 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sacubitril/Valsartan Stada 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller sakubitrilnatrium och valsartandinatrium motsvarande 24,3 mg sakubitril och 25,7 mg valsartan.

Sacubitril/Valsartan Stada 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller sakubitrilnatrium och valsartandinatrium motsvarande 48,6 mg sakubitril och 51,4 mg valsartan.

Sacubitril/Valsartan Stada 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller sakubitrilnatrium och valsartandinatrium motsvarande 97,2 mg sakubitril och 102,8 mg valsartan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Sacubitril/Valsartan Stada 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

Vit, bikonvex, oval filmdragerad tablett präglad med "S7V" på ena sidan och "L1" på den andra sidan. Ungefärlig tablettstorlek är 13 mm x 5 mm.

Sacubitril/Valsartan Stada 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

Rosa, bikonvex, oval filmdragerad tablett präglad med "S7V" på ena sidan och "M2" på den andra sidan. Ungefärlig tablettstorlek är 12 mm x 5 mm.

Sacubitril/Valsartan Stada 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

Rosa, bikonvex, oval filmdragerad tablett präglad med "S7V" på ena sidan och "H3" på den andra sidan. Ungefärlig tablettstorlek är 16 mm x 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hjärtsvikt hos vuxna

Sacubitril/Valsartan Stada är avsett för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Allmänna överväganden

Sacubitril/Valsartan Stada ska inte ges samtidigt med en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare (ARB). På grund av risken för angioödem vid samtidig användning med en ACE-hämmare får behandling inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter att ACE-hämmarbehandlingen avbrutits (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Valsartan som ingår i Sacubitril/Valsartan Stada är mer biotillgängligt än valsartan i andra marknadsförda tablettberedningar (se avsnitt 5.2).

Om en dos glöms ska patienten ta nästa dos vid den schemalagda tidpunkten.

Hjärtsvikt hos vuxna

Doseringsrekommendationen nedan gäller endast för patienter som tar en ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzym) eller en angiotensin II-receptorblockerare (ARB) motsvarande ≥ 10 mg enalapril per dag tills de byter till behandling med Sacubitril/Valsartan Stada.

Rekommenderad startdos av Sacubitril/Valsartan Stada är en tablett 49 mg/51 mg två gånger dagligen. Dosen bör fördubblas varannan till var fjärde vecka till måldosen en tablett 97 mg/103 mg två gånger dagligen, beroende på vad som tolereras av patienten (se avsnitt 5.1).

Den rekommenderade startdosen är annorlunda i de situationer som beskrivs nedan, för vilka andra produkter som innehåller sacubitril/valsartan ska användas.

Om patienten har tolerabilitetsproblem (systoliskt blodtryck [SBP] ≤ 95 mmHg, symtomatisk hypotension, hyperkalemi, njurdysfunktion), rekommenderas förändring av den samtidiga läkemedelsbehandlingen, tillfällig nedtitrering eller utsättning av Sacubitril/Valsartan Stada (se avsnitt 4.4).

I studien PARADIGM-HF gavs sakubitril/valsartan samtidigt med andra hjärtsviktsbehandlingar, i stället för en ACE-hämmare eller andra ARB (se avsnitt 5.1). Erfarenheterna av behandling av patienter som inte redan tar en ACE-hämmare eller ARB eller tar låga doser av dessa läkemedel är begränsade (motsvarande < 10 mg enalapril per dag). För dessa patienter ska andra produkter som innehåller sakubitril/valsartan användas.

Behandlingen ska inte påbörjas hos patienter med serumkalium $> 5,4$ mmol/l eller med SBP < 100 mmHg (se avsnitt 4.4). För patienter med SBP ≥ 100 till 110 mmHg ska andra produkter som innehåller sakubitril/valsartan användas.

Pediatrisk hjärtsvikt

För pediatriska patienter bör andra sakubitril/valsartan produkter användas.

Särskilda populationer

Äldre

Dosen ska anpassas efter den äldre patientens njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²) njurfunktionsnedsättning.

För patienter med måttlig och kraftig njurfunktionsnedsättning bör andra sakubitril/valsartan produkter användas.

Det finns ingen erfarenhet från patienter med terminal njursjukdom och användning av Sacubitril/Valsartan Stada rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A).

För patienter med måttlig nedsatt leverfunktion bör andra sakubitril/valsartan produkter användas. Sacubitril/Valsartan Stada är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller kolestas (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Administreringsätt

Oral användning.

Sacubitril/Valsartan Stada kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletterna måste sväljas med ett glas vatten. Delning eller krossning av tabletterna rekommenderas inte.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Användning samtidigt med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.5). Sacubitril/Valsartan Stada kan får inte administreras förrän tidigast 36 timmar efter avbruten behandling med ACE-hämmare.
- Tidigare konstaterat angioödem relaterat till behandling med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.4).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem (se avsnitt 4.4).
- Användning samtidigt med aliskireninnehållande läkemedel hos patienter med diabetes mellitus eller patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas (se avsnitt 4.2).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

- Sakubitril/valsartan i kombination med en ACE-hämmare är kontraindicerat på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan får inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av en ACE-hämmare. Om behandlingen med sakubitril/valsartan avbryts får ACE-hämmare inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen Sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).
- Sakubitril/valsartan i kombination med direkta reninhämmare som aliskiren rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Sakubitril/valsartan i kombination med aliskireninnehållande läkemedel är kontraindicerat till patienter med diabetes mellitus eller patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3 och 4.5).
- Sacubitril/Valsartan Stada innehåller valsartan och ska därför inte administreras samtidigt med ett annat ARB-innehållande läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Hypotension

Behandlingen ska inte initieras om inte SBP är ≥ 100 mmHg för vuxna patienter eller ≥ 5 :e percentilen SBP för den pediatrika patientens ålder (se avsnitt 4.2). Patienter med SBP under dessa värden har inte studerats (se avsnitt 5.1). Fall av symtomatisk hypotension har rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med sakubitril/valsartan i kliniska studier (se avsnitt 4.8), i synnerhet hos patienter ≥ 65 år, patienter med njursjukdom och patienter med lågt SBP (< 112 mmHg). När behandlingen sätts in och under dosjustering med sakubitril/valsartan ska blodtrycket kontrolleras med jämna intervall. Om hypotension utvecklas rekommenderas tillfällig nedtitrering eller utsättning av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.2). Dosjustering av diuretika, samtida blodtryckssänkande medel och behandling av andra orsaker till hypotension (t.ex. hypovolemi) ska övervägas. Sannolikheten för symtomatisk hypotension är större vid hypovolemi orsakad t.ex. av diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Natriumbrist och/eller hypovolemi ska korrigeras innan behandlingen med sakubitril/valsartan inleds. Dock måste denna korrigerande åtgärd nogga avvägas mot risken för hypervolemi.

Nedsatt njurfunktion

Bedömningen av patienter med hjärtsvikt ska alltid innefatta en undersökning av njurfunktionen. Patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion löper högre risk för hypotension (se avsnitt 4.2). Det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet vad gäller patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (uppskattad GFR < 30 ml/min/1,73 m²), och dessa patienter kan löpa högre risk för hypotension (se avsnitt 4.2). Erfarenhet saknas från patienter med terminal njursjukdom och användning av sakubitril/valsartan rekommenderas inte.

Försämrad njurfunktion

Användning av sakubitril/valsartan kan ha samband med nedsatt njurfunktion. Risken kan vara ytterligare förhöjd vid dehydrering eller samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) (se avsnitt 4.5). Nedtitrering ska övervägas för patienter som utvecklar en kliniskt signifikant försämrad njurfunktion.

Hyperkalemi

Behandling ska inte påbörjas om serumkalium är $> 5,4$ mmol/l hos vuxna patienter och $> 5,3$ mmol/l hos pediatrika patienter. Användning av sakubitril/valsartan kan ha samband med ökad risk för hyperkalemi, men kan även leda till hypokalemi (se avsnitt 4.8). Monitorering av serumkalium rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer som njurfunktionsnedsättning, diabetes mellitus eller hypoaldosteronism eller står på diet med högt kaliumintag eller tar mineralokortikoidantagonister (se avsnitt 4.2). Om patienten får en kliniskt signifikant hyperkalemi rekommenderas förändring av samtidig läkemedelsbehandling alternativt tillfällig nedtitrering eller utsättning. Om serumkalium är $> 5,4$ mmol/l ska utsättning övervägas.

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan. Om angioödem utvecklas ska sakubitril/valsartan omedelbart sättas ut och lämplig behandling och övervakning sättas in tills tecken och symtom helt och varaktigt har gått tillbaka. Det får inte administreras på nytt. Vid bekräftat angioödem där svullnaden varit begränsad till ansikte och läppar, har tillståndet vanligen gått tillbaka utan behandling, även om antihistaminer har använts för att lindra symtomen.

Angioödem associerat med laryngealt ödem kan vara dödligt. Om tunga, glottis eller larynx är involverad med risk för luftvägsobstruktion ska lämplig behandling snabbt sättas in, t.ex. adrenalinlösning 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) och/eller åtgärder för att säkra öppna luftvägar. Patienter med angioödem i anamnesen har inte deltagit i några studier. Eftersom dessa patienter kan löpa högre risk att drabbas av angioödem rekommenderas försiktighet vid behandling med sakubitril/valsartan. Sakubitril/valsartan är kontraindicerat för patienter med angioödem i anamnesen i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare eller ARB eller med ärftligt eller idiopatiskt angioödem (se avsnitt 4.3).

Svarta patienter har en ökad tendens att utveckla angioödem (se avsnitt 4.8).

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive valsartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med sakubitril/valsartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Patienter med njurartärstenos

Sakubitril/valsartan kan öka blodurea- och serumkreatininvärdena hos patienter med bilateral eller unilateral njurartärstenos. Försiktighet krävs vid behandling av patienter med njurartärstenos och monitorering av njurfunktionen rekommenderas.

Patienter med New York Heart Association- (NYHA)-funktionsklass IV

Försiktighet ska iakttas när sakubitril/valsartan sätts in till patienter med NYHA-funktionsklass IV på grund av den begränsade kliniska erfarenheten av behandling i denna population.

B-typ natriuretisk peptid (BNP)

BNP är inte en lämplig biomarkör för hjärtsvikt hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan eftersom den är ett neprilysinsubstrat (se avsnitt 5.1).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) eller med ASAT-/ALAT-värden som överstiger den övre gränsen för normalvärdet med mer än det dubbla. Hos dessa patienter kan exponeringen ökas och säkerheten är inte fastställd. Försiktighet rekommenderas därför när det används på dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Sakubitril/valsartan är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller gallstas (Child Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Psykiska störningar

Psykiatriska symtom av psykotisk karaktär, såsom hallucinationer, paranoia och sömnstörningar har associerats med användning av sakubitril/valsartan. Om en patient upplever sådana symtom ska utsättning av behandling med sakubitril/valsartan övervägas.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om 97 mg/103 mg, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som leder till en kontraindikation

ACE-hämmare

Samtidig användning av sakubitril/valsartan och ACE-hämmare är kontraindicerad, eftersom den samtidiga hämningen av neprilysin (NEP) och ACE kan öka risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte inledas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av en ACE-hämmare. Behandling med ACE-hämmare får inte inledas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Aliskiren

Samtidig användning av sakubitril/valsartan och aliskirenninnehållande läkemedel är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus och patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3). sakubitril/valsartan i kombination med direkta reninhämmare som aliskiren rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Kombination av sakubitril/valsartan med aliskiren kan vara förenad med en högre frekvens av biverkningar såsom hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Interaktioner som leder till att samtidig användning inte rekommenderas

Sakubitril/valsartan innehåller valsartan och ska därför inte administreras samtidigt med ett annat ARB-innehållande läkemedel (se avsnitt 4.4).

Interaktioner som kräver försiktighet

OATP1B1- och OATP1B3-substrat, t.ex. statiner

In vitro-data visar att sakubitril hämmar transportproteinerna OATP1B1 och OATP1B3. Sakubitril/valsartan kan därför öka den systemiska exponeringen för sådana OATP1B1- och OATP1B3-substrat som statiner. Samtidig administrering av sakubitril/valsartan ökade C_{max} för atorvastatin och dess metaboliter med upp till 2 gånger och AUC med upp till 1,3 gånger. Försiktighet ska iakttas när sakubitril/valsartan administreras samtidigt med statiner. Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion observerades när simvastatin och sakubitril/valsartan administrerades samtidigt.

PDE5-hämmare inklusive sildenafil

Tillägg av en enkeldos sildenafil till sakubitril/valsartan vid steady-state hos patienter med hypertoni hade samband med signifikant kraftigare blodtryckssänkning än vid administrering av enbart sakubitril/valsartan. Försiktighet ska därför iakttas när sildenafil eller andra PDE5-hämmare sätts in hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan.

Kalium

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika (triamteren, amilorid), mineralkortikoidantagonister (t.ex. spironolakton, eplerenon), kaliumtillskott, kaliuminnehållande saltsubstitut eller andra ämnen (t.ex. heparin) kan leda till höjda nivåer av serumkalium och serumkreatinin. Monitorering av serumkalium rekommenderas därför om sakubitril/valsartan administreras samtidigt med dessa substanser (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), däribland selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare)

Hos äldre patienter, patienter med hypovolemi (inklusive patienter som behandlas med diuretika) eller patienter med nedsatt njurfunktion, kan samtidig användning av sakubitril/valsartan och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas därför vid insättning eller förändring av behandling med sakubitril/valsartan till patienter som samtidigt använder NSAID (se avsnitt 4.4).

Litium

Reversibla ökningar av litiumkoncentrationerna i serum samt toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister inklusive sakubitril/valsartan. Denna kombination rekommenderas därför inte. Om det visar sig nödvändigt att använda kombinationen rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåer i serum. Om även ett diuretikum används kan risken för litiumtoxicitet öka ytterligare.

Furosemid

Samtidig administrering av sakubitril/valsartan och furosemid hade ingen effekt på sakubitril/valsartans farmakokinetik men sänkte C_{max} och AUC för furosemid med 50 % respektive 28 %. Inga relevanta förändringar av urinvolymen observerades, men utsöndringen av natrium via urinen var nedsatt 4 timmar och 24 timmar efter samtidig administrering. Den genomsnittliga dagliga dosen furosemid var oförändrad från baslinjen till slutet av PARADIGM-HF-studien hos patienter som behandlades med sakubitril/valsartan.

Nitrater t.ex. nitroglycerin

Inga interaktioner mellan sakubitril/valsartan och intravenöst nitroglycerin observerades i form av blodtryckssänkning. Samtidig administrering av nitroglycerin och sakubitril/valsartan ledde till en behandlingsskillnad på 5 slag per minut i hjärtfrekvens jämfört med då enbart nitroglycerin administrerades. En liknande effekt på hjärtfrekvensen kan uppstå när sakubitril/valsartan ges samtidigt med sublinguala, orala eller transdermala nitrater. I allmänhet krävs ingen dosjustering.

OATP- och MRP2-transportproteiner

Den aktiva metaboliten av sakubitril (LBQ657) och valsartan är substrat för OATP1B1, OATP1B3, OAT1 och OAT3. Valsartan är även substrat för MRP2. Samtidig administrering av sakubitril/valsartan och hämmare av OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (t.ex. rifampicin, ciklosporin), OAT1 (t.ex. tenofovir, cidofovir) eller MRP2 (t.ex. ritonavir) kan därför öka den systemiska exponeringen av LBQ657 eller valsartan. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör iakttas vid insättning eller avbrytande av samtidig behandling med dessa läkemedel.

Metformin

Samtidig administrering av sakubitril/valsartan och metformin minskade både $C_{\max}$ och AUC för metformin med 23 %. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd. När sakubitril/valsartan sätts in till patienter som står på metformin ska därför patientens kliniska status bedömas.

Ingen signifikant interaktion

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner sågs när sakubitril/valsartan administrerades samtidigt med digoxin, warfarin, hydroklortiazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol eller en kombination av levonorgestrel/etinylestradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användningen av sakubitril/valsartan rekommenderas inte under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3).

Valsartan

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en liten riskökning kan dock inte uteslutas. Även om det inte finns några kontrollerade, epidemiologiska data för risken med ARB, kan likartade risker föreligga för denna klass av läkemedel. Om inte fortsatt ARB-behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling, där säkerhetsprofilen är väl fastställd för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ARB omedelbart avbrytas och om det är lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Exponering för ARB-behandling under andra och tredje trimestern är känd för att inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi).

Om exponering för ARB har förekommit under andra trimestern av graviditeten rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ARB bör observeras noggrant för hypotension (se avsnitt 4.3).

Sakubitril

Det finns inga data från användning av sakubitril hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Sakubitril/valsartan

Det finns inga data från användning av sakubitril/valsartan hos gravida kvinnor. Djurstudier med sakubitril/valsartan har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amning

Begränsade data visar att sakubitril och dess aktiva metabolit LBQ657 utsöndras i bröstmjölk i mycket små mängder med en uppskattad relativ spädbarnsdos på 0,01 % för sakubitril och 0,46 % för den aktiva metaboliten LBQ657 när de administreras till ammande kvinnor i en dos på 24 mg/26 mg sakubitril/valsartan två gånger dagligen. Samma data visar att valsartan låg under detektionsgränsen. Det finns otillräcklig information angående effekterna av sakubitril/valsartan hos nyfödda/spädbarn, På grund av risken för biverkningar hos nyfödda/spädbarn som ammas rekommenderas inte Sacubitril/Valsartan Stada till kvinnor som ammar.

Fertilitet

Det finns inga data om sakubitril/valsartans effekt på fertiliteten hos människa. Ingen nedsatt fertilitet har påvisats i studier av det på han- och honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sakubitril/valsartan har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man beakta att yrsel eller trötthet ibland kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos vuxna under behandling med sakubitril/valsartan var hypotension (17,6 %), hyperkalemi (11,6 %) och nedsatt njurfunktion (10,1 %) (se avsnitt 4.4). Angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med sakubitril/valsartan (0,5 %) (se beskrivning av vissa biverkningar).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna rangordnas efter organsystem och frekvens, med den vanligaste först, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna rangordnas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar

Organsystem	Rekommenderad term	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Hyperkalemi*	Mycket vanliga
	Hypokalemi	Vanliga
	Hypoglykemi	Vanliga
	Hyponatremi	Mindre vanliga
Psykiatriska tillstånd	Hallucinationer**	Sällsynta
	Sömnstörningar	Sällsynta
	Paranoia	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga
	Svimning	Vanliga
	Postural yrsel	Mindre vanliga
	Myoklonus	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Vertigo	Vanliga
Blodkärl	Hypotension*	Mycket vanliga

	Ortostatisk hypotension	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Vanliga
	Illamående	Vanliga
	Gastrit	Vanliga
	Intestinalt angioödem	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Angioödem*	Mindre vanliga
	Klåda	Mindre vanliga
	Hudutslag	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion*	Mycket vanliga
	Njursvikt (njursvikt, akut njursvikt)	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Vanliga
	Asteni	Vanliga

*Se beskrivning av utvalda biverkningar.

**Inklusive hörsel- och synhallucinationer.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med sakubitril/valsartan. I PARADIGM-HF rapporterades angioödem hos 0,5 % av patienterna som behandlades med sakubitril/valsartan och hos 0,2 % av patienterna som behandlades med enalapril. En högre incidens av angioödem observerades hos svarta patienter som behandlades med sakubitril/valsartan (2,4 %) och enalapril (0,5 %) (se avsnitt 4.4).

Hyperkalemi och serumkalium

I PARADIGM-HF rapporterades hyperkalemi och serumkoncentrationen av kalium >5,4 mmol/l hos 11,6 % respektive 19,7 % av sakubitril/valsartan-behandlade patienter och 14,0 % respektive 21,1 % av enalaprilbehandlade patienter.

Blodtryck

I PARADIGM HF rapporterades hypotension och kliniskt relevant lågt systoliskt blodtryck (<90 mmHg och minskning från baslinjen av >20 mmHg) hos 17,6 % respektive 4,76 % av sakubitril/valsartan-behandlade patienter jämfört med 11,9 % respektive 2,67 % av enalaprilbehandlade patienter.

Nedsatt njurfunktion

I PARADIGM HF rapporterade nedsatt njurfunktion hos 10,1 % av sakubitril/valsartan-behandlade patienter respektive 11,5 % av enalaprilbehandlade patienter.

Pediatrisk population

I PANORAMA-HF-studien utvärderades säkerheten för sakubitril/valsartan i en randomiserad, aktivt kontrollerad, 52 veckor lång studie hos 375 pediatrika hjärtsviktspatienter i åldern 1 månad till <18 år jämfört med enalapril. De 215 patienter som övergick till den öppna långtids- förlängningsstudien (PANORAMA-HF OLE) hade en median behandlingstid på 2,5 år och upp till 4,5 år. Säkerhetsprofilen som observerades i båda studierna liknade den som observerats hos vuxna patienter. Säkerhetsdata från patienter i åldern 1 månad till <1 år var begränsade.

Begränsade säkerhetsdata finns tillgängliga för pediatrika patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eller måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Data gällande överdosing hos människa är begränsade. En enkeldos sakubitril/valsartan om 583 mg sakubitril/617 mg valsartan och multipla doser om 437 mg sakubitril/463 mg valsartan (14 dagar) har studerats hos friska vuxna frivilliga försökspersoner och tolererades väl.

På grund av sakubitril/valsartans blodtryckssänkande effekt är hypotension det mest troliga symtomet vid en överdosing. Symtomatisk behandling bör sättas in.

Läkemedlet kan sannolikt inte avlägsnas genom hemodialys på grund av den höga proteinbindningsgraden (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet; angiotensin II-receptorblockerare (ARBs), andra kombinationer, ATC-kod: C09DX04

Verkningsmekanism

Sakubitril/valsartan uppvisar verkningsmekanismen hos en angiotensinreceptor-neprilysinhämmare genom att samtidigt hämma neprilysin (neutralt endopeptidas, NEP) via LBQ657, den aktiva metaboliten av sakubitril (prodrug) och blockera angiotensin II-typ 1-receptorn (AT1) via valsartan. De tillkommande kardiovaskulära fördelarna av sakubitril/valsartan hos patienter med hjärtsvikt tillskrivs den genom LBQ657 ökade mängden peptider som bryts ner av neprilysin, såsom natriuretiska peptider (NP) och den samtidiga hämningen av effekterna av angiotensin II genom valsartan. Natriuretiska peptider utövar sin effekt genom att aktivera membranbundna guanylatcyklaskopplade receptorer, vilket leder till ökade koncentrationer av *second messenger* cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), som skulle kunna leda till vasodilatation, natriures och diures, ökar glomerulär filtrationshastighet och renalt blodflöde, hämmar renin- och aldosteronfrisättning, reducerar sympatisk aktivitet, samt har en antihypertrofisk och antifibrotisk effekt.

Valsartan hämmar de skadliga kardiovaskulära och renala effekterna av angiotensin II genom att selektivt blockera AT1-receptorn, och hämmar även den angiotensin II-beroende aldosteronfrisättningen. Detta förhindrar en kvarstående aktivering av renin-angiotensinaldosteronsystemet som skulle leda till vasokonstriktion, natrium- och vätskeretention i njurarna, aktivering av celltillväxt och -proliferation och åtföljande olämplig kardiovaskulär remodelering.

Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska effekterna av sakubitril/valsartan undersöktes efter enkeldoser och multipla doser till friska frivilliga försökspersoner och patienter med hjärtsvikt och överensstämmer med effekterna av samtidig neprilysinhämning och RAAS-blockad. I en 7 dagar lång valsartankontrollerad studie på patienter med reducerad ejektionsfraktion (HFrEF) resulterade administrering av sakubitril/valsartan i en initial ökning av natriures, ökad cGMP i urin, sänkta plasmanivåer av midregional pro-atriell natriuretisk peptid (MR-proANP) och N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) jämfört med valsartan. I en 21-dagarsstudie på HFrEF-patienter ökade sakubitril/valsartan signifikant ANP och cGMP i urinen och cGMP i plasma, samt minskade NT-proBNP, aldosteron och endotelin-1 i plasma jämfört med baslinjevärdena. AT1-receptorn blockerades

också, vilket visade sig genom ökad reninaktivitet och reninkoncentration i plasma. I PARADIGMHF-studien sänkte sakubitril/valsartan NT-proBNP i plasma och ökade BNP och cGMP i urinen jämfört med enalapril. I PANORAMA-HF-studien observerades en minskning av NT-proBNP vid vecka 4 och 12 för sakubitril/valsartan (40,2 % och 49,8 %) och enalapril (18,0 % och 44,9 %) jämfört med baslinjen. NT-proBNP-nivåerna fortsatte att minska under studiens längd med en minskning på 65,1 % för sakubitril/valsartan och 61,6 % för enalapril vid vecka 52 jämfört med baslinjen. BNP är inte en lämplig biomarkör för hjärtsvikt hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan eftersom BNP är ett neprilysinsubstrat (se avsnitt 4.4). NT-proBNP är inte ett neprilysinsubstrat och är därför en lämpligare biomarkör.

I en grundlig klinisk studie av QTc hos friska manliga försökspersoner hade engångsdoser av sakubitril/valsartan om 194 mg sakubitril/206 mg valsartan och 583 mg sakubitril/617 mg valsartan ingen effekt på hjärtats repolarisering.

Neprilysin är ett av flera enzymer som medverkar vid clearance av amyloid-beta (A β) från hjärna och cerebrospinalvätska (CSV). Vid administrering av sakubitril/valsartan 194 mg sakubitril/206 mg valsartan en gång dagligen i två veckor till friska frivilliga sågs en ökning av A β 1-38 i CSV jämfört med vid användning av placebo. Ingen förändring sågs av koncentrationerna av A β 1-40 eller 1-42 i CSV. Den kliniska betydelsen av detta resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

Klinisk effekt och säkerhet

Styrkorna 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg och 97 mg/103 mg benämns i vissa publikationer som 50 mg, 100 mg eller 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, den pivotala fas 3-studien, var en multinationell, randomiserad, dubbelblind studie av 8 442 patienter där man jämförde sakubitril/valsartan med enalapril. Båda läkemedlen gavs till vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, NYHA-klass II–IV och reducerad ejektionsfraktion (vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) $\leq$ 40 %, senare ändrad till $\leq$ 35 %) som tillägg till annan hjärtsviktsbehandling. Primärt effektmått var det sammantagna resultatet avseende kardiovaskulär död och sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Patienter med SBP <100 mmHg, kraftig njurfunktionsnedsättning (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) och kraftig leverfunktionsnedsättning uteslöt vid screeningen och prospektiva studier av dessa patienter utfördes därför inte.

Innan patienterna deltog i studien var de väl behandlade med standardterapi i form av ACE-hämmare/ARB (>99 %), betablockerare (94 %), mineralkortikoidantagonister (58 %) och diuretika (82 %). Medianuppföljningstiden var 27 månader och patienterna behandlades i upp till 4,3 år.

Patienterna var tvungna att avbryta pågående behandling med ACE-hämmare eller ARB och inleda en sekventiell, singelblind inkörningsperiod under vilken de behandlades med enalapril 10 mg två gånger dagligen, följt av singelblind behandling med sakubitril/valsartan 100 mg två gånger dagligen som ökades upp till 200 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.8 för behandlingsavbrott under denna period). De randomiserades därefter till den dubbelblinda perioden i studien, under vilken de fick antingen sakubitril/valsartan 200 mg eller enalapril 10 mg två gånger dagligen [sakubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

Medelåldern var 64 år och 19 % var 75 år eller äldre. Vid randomiseringen bedömdes 70 % av patienterna ha hjärtsvikt NYHA-klass II, 24 % klass III och 0,7 % klass IV. Genomsnittlig LVEF var 29 % och 963 patienter (11,4 %) hade en LVEF vid baslinjen på >35 % och $\leq$ 40 %.

I sakubitril/valsartan-gruppen stod 76 % av patienterna kvar på måldosen 200 mg två gånger dagligen vid studiens slut (genomsnittlig daglig dos 375 mg). I enalaprilgruppen stod 75 % av patienterna kvar på måldosen 10 mg två gånger dagligen vid studiens slut (genomsnittlig daglig dos 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan var överlägset enalapril genom att minska risken för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning till 21,8 % jämfört med 26,5 % för patienterna som fick enalapril. Absolut

riskreduktion var 4,7 % för kardiovaskulär död och sjukhusläggning på grund av hjärtsvikt sammanlagt, 3,1 % för enbart kardiovaskulär död och 2,8 % för enbart den första sjukhusinläggningen. Relativ riskreduktion var 20 % jämfört med enalapril (se tabell 3). Denna effekt observerades tidigt och kvarstod under hela studien (se figur 1). Båda komponenterna bidrog till riskreduktionen. Plötslig död stod för 45 % av de kardiovaskulära dödsfallen och minskade med 20 % hos de sakubitril/valsartan-behandlade patienterna jämfört med hos dem som fick enalapril (hazard ratio [HR] 0,80; p=0,0082). Sviktande pumpförmåga stod för 26 % av de kardiovaskulära dödsfallen och minskade med 21 % hos de sakubitril/valsartan-behandlade patienterna jämfört med hos dem som fick enalapril (HR 0,79; p=0,0338).

Riskreduktionen sågs konsekvent i samtliga undergrupper, såsom: kön, ålder, etniskt ursprung, geografi, NYHA-klass (II/III), ejektionsfraktion, njurfunktion, diabetes eller hypertoni i anamnesen, tidigare hjärtsviktsbehandling och förmaksflimmer.

Sakubitril/valsartan förbättrade överlevnaden genom en signifikant minskad mortalitet av alla orsaker med 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativ riskreduktion var 16 % jämfört med enalapril (se tabell 3).

Tabell 3 Behandlingseffekt för det primära sammantagna effektmåttet, dess komponenter samt mortalitet oavsett orsak under en uppföljningstid på i median 27 månader

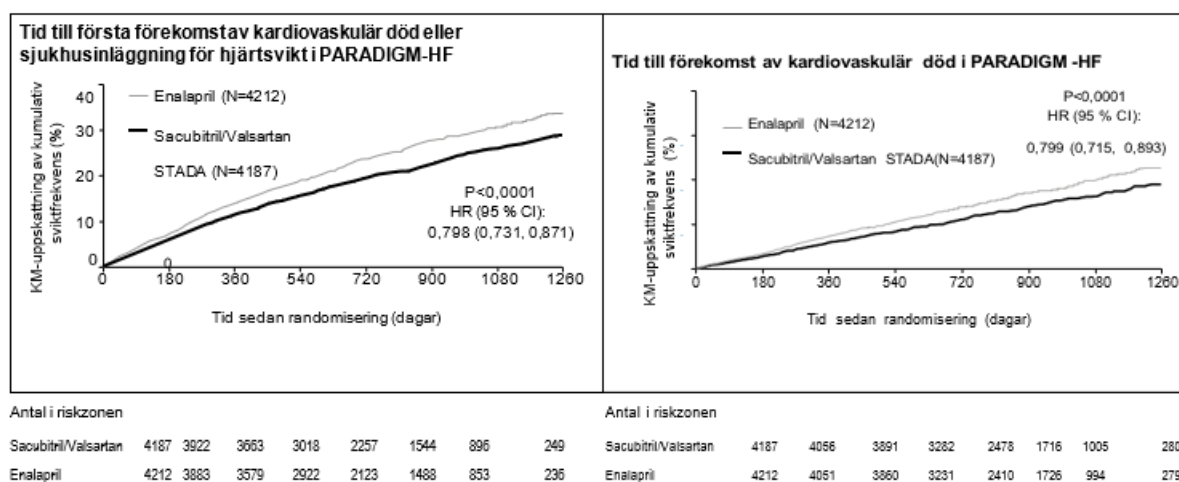
	Sakubitril/ valsartan N=4 187[#] n (%)	Enalapril N=4 212[#] n (%)	Riskkvot (95% KI)	Relativ risk- reduktion	p-värde***
Primärt sammansatt effektmått: kardiovaskulär död och sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Ingående komponenter i det primära sammansatta effektmåttet					
Kardiovaskulär död**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Första sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Sekundärt effektmått					
Mortalitet oavsett orsak	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

* Primärt effektmått definierades som tid till första kardiovaskulära dödsfall eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt.

** Kardiovaskulär död omfattar alla patienter som avled fram till brytdatum för studien, oavsett tidigare sjukhusinläggning.

*** Ensidigt p-värde

Komplet analysset



Figur 1 Kaplan-Meier-kurvor för det primära sammantagna effektmåttet och den ingående komponenten kardiovaskulär död

Det finns begränsad erfarenhet hos patienter som inte för närvarande tar en ACE-hämmare eller en ARB, eller som tar låga doser av dessa läkemedel (motsvarande <10 mg enalapril/dag). För dessa patienter bör andra produkter som innehåller sakubitril/valsartan användas (se även avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

För användning till pediatriska patienter bör andra sakubitril/valsartan produkter användas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det valsartan som finns i sakubitril/valsartan har högre biotillgänglighet än valsartan i andra marknadsförda tabletter: 26 mg, 51 mg och 103 mg valsartan i sakubitril/valsartan är likvärdigt med 40 mg, 80 mg respektive 160 mg valsartan i andra marknadsförda tabletter.

Vuxen population

Absorption

Efter peroral administrering upplöses sakubitril/valsartan till valsartan och en prodrug, sakubitril. Sakubitril metaboliseras vidare till den aktiva metaboliten LBQ657. Dessa når maximala plasmanivåer efter 2 timmar, 1 timme respektive 2 timmar. Den orala absoluta biotillgängligheten för sakubitril och valsartan beräknas till över 60 % respektive 23 %.

Efter dosering av sakubitril/valsartan två gånger dagligen uppnås steady-state för sakubitril, LBQ657 och valsartan inom tre dygn. Vid steady-state ackumuleras inte sakubitril eller valsartan i någon större omfattning, medan LBQ657 ackumuleras 1,6 gånger. Administrering med föda har ingen kliniskt signifikant inverkan på den systemiska exponeringen för sakubitril, LBQ657 eller valsartan. Sakubitril/valsartan kan administreras med eller utan föda.

Distribution

Sakubitril, LBQ657 och valsartan har hög bindning till plasmaproteiner (94-97 %). Baserat på en jämförelse av exponering i plasma och CSV, korsar LBQ657 blod-hjärnbarriären endast i mindre omfattning (0,28 %). Genomsnittlig synbar distributionsvolym för valsartan och sakubitril var 75 liter respektive 103 liter.

Metabolism

Sakubitril omvandlas snabbt till LBQ657 av karboxylesteraser 1b and 1c. LBQ657 metaboliseras inte vidare i nämnvärd omfattning. Valsartan metaboliseras minimalt, eftersom endast cirka 20 % av dosen

återfinns i form av metaboliter. En hydroxylmetabolit av valsartan har återfunnits i plasma i låga koncentrationer (<10 %).

Eftersom den CYP450-medierade metabolismen av sakubitril och valsartan är minimal, förväntas samtidig administrering av läkemedel som påverkar CYP450-enzymerna inte ha någon farmakokinetisk inverkan.

Metabolismstudier *in vitro* indikerar att potentialen för CYP450-baserade läkemedelsinteraktioner är låg, eftersom det finns begränsad metabolism av sakubitril/valsartan via CYP450-enzymerna. Sakubitril/valsartan varken inducerar eller hämmar CYP450-enzymerna.

Eliminering

Efter peroral administrering utsöndras 52–68 % av sakubitril (primärt som LBQ657) och ~13 % av valsartan och dess metaboliter i urinen, medan 37–48 % av sakubitril (primärt som LBQ657) och 86 % av valsartan och dess metaboliter utsöndras i feces.

Sakubitril, LBQ657 och valsartan elimineras från plasma med en genomsnittlig elimineringshalveringstid ($T_{1/2}$) på cirka 1,43 timmar, 11,48 timmar respektive 9,90 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för sakubitril, LBQ657 och valsartan var ungefär linjär inom ett dosintervall för sakubitril/valsartan från 24 mg sakubitril/26 mg valsartan till 97 mg sakubitril/103 mg valsartan.

Särskilda populationer

Äldre

Exponeringen för LBQ657 och valsartan är högre hos personer över 65 år än hos yngre, med 42 % respektive 30 %.

Nedsatt njurfunktion

Ett samband mellan njurfunktion och systemisk exponering kunde observeras för LBQ657 hos patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning. Exponeringen av LBQ657 hos patienter med måttlig ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och kraftigt nedsatt njurfunktion ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) var 1,4 gånger och 2,2 gånger högre jämfört med patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), den största gruppen av patienter inkluderade i PARADIGM-HF. Exponeringen av valsartan var likartad hos patienter med måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med mild njurfunktionsnedsättning. Inga studier har utförts på patienter som genomgår dialys. LBQ657 och valsartan är högggradigt bundna till plasmaproteiner, varför det är osannolikt att de kan avlägsnas effektivt genom dialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ökade exponeringen för sakubitril med 1,5 respektive 3,4 gånger, för LBQ657 med 1,5 respektive 1,9 gånger och för valsartan med 1,2 respektive 2,1 gånger, jämfört med hos matchande friska försökspersoner. Emellertid, hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ökade exponeringen för fritt LBQ657 med 1,47 respektive 3,08 gånger, och för fritt valsartan med 1,09 respektive 2,20 gånger, jämfört med hos matchande friska försökspersoner. Sakubitril/valsartan har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller kolestas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Könets inverkan

Farmakokinetiken för sakubitril/valsartan (sakubitril, LBQ657 och valsartan) är likartad hos manliga och kvinnliga försökspersoner.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för sakubitril/valsartan utvärderades hos pediatrika hjärtsviktpatienter i åldern 1 månad till <1 år och 1 år till <18 år och indikerade att den farmakokinetiska profilen för sakubitril/valsartan hos pediatrika och vuxna patienter är likartad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier (av sakubitril- och valsartankomponenter och/eller sakubitril/valsartan) avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och fertilitet visade inte några särskilda risker för människa.

Fertilitet, reproduktion och utveckling

Behandling med sakubitril/valsartan under organogenesen resulterade i ökad embryofetal dödlighet hos råttor vid doser på ≥ 49 mg sakubitril/51 mg valsartan/kg/dag ($\leq 0,72$ gånger maximal rekommenderad dos till människa [MRHD], baserat på AUC) och hos kanin vid doser på $\geq 4,9$ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag (2 gånger MRHD avseende valsartan och 0,03 gånger MRHD avseende LBQ657, baserat på AUC). Baserat på en låg incidens av fetal hydrocefali har sakubitril/valsartan teratogena effekter, vid för moderdjuret toxiska doser, vilket hos kanin observerades då sakubitril/valsartan gavs i doser på $\geq 4,9$ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. Kardiovaskulära avvikelser (främst hjärtförstoring) observerades hos kaninfoster vid en för modern icke-toxisk dos (1,46 mg sakubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag). En liten ökning i två fosterskelettvariationer (deformerade sternbra, tvådelad benbildning i sternbra) observerades hos kanin vid en sakubitril/valsartan-dos på 4,9 mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. De negativa embryofetala effekterna av sakubitril/valsartan tillskrivs den antagonistiska effekten på angiotensinreceptorerna (se avsnitt 4.6).

Behandling med sakubitril under organogenesen resulterade i ökad embryofetal dödlighet och embryofetal toxicitet (lägre fostervikt och skelettmissbildningar) hos kanin vid doser associerade med toxicitet hos moderdjuret (500 mg/kg/dag; 5,7 gånger MRHD baserat på AUC för LBQ657). En mindre, generaliserad fördröjning i benbildning observerades vid doser av >50 mg/kg/dag. Detta fynd anses inte vara negativt. Inga tecken på embryofetal toxicitet eller teratogenicitet sågs hos råttor som behandlades med sakubitril. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, högsta dos utan toxisk effekt) för sakubitril var minst 750 mg/kg/dag för råttor och 200 mg/kg/dag för kanin (2,2 gånger MRHD baserat på AUC för LBQ657).

Studier av pre- och postnatal utveckling hos råttor, då sakubitril gavs i höga doser på upp till 750 mg/kg/dag (2,2 gånger MRHD baserat på AUC) och valsartan i doser på upp till 600 mg/kg/dag (0,86 gånger MRHD baserat på AUC) visar att behandling med sakubitril/valsartan under organogenes, gestation och laktation kan påverka avkommans utveckling och överlevnad.

Övriga prekliniska resultat

Sakubitril/valsartan

Sakubitril/valsartans effekter på koncentrationen av amyloid-beta ($A\beta$) i CSV och hjärnvävnad undersöktes hos unga (2–4 år gamla) cynomolgusapor som behandlades med sakubitril/valsartan (24 mg sakubitril/26 mg valsartan/kg/dag) i två veckor. I denna studie minskade clearance av $A\beta$ hos cynomolgusapor, som medförde ökade koncentrationer av $A\beta$ 1-40, 1-42 och 1-38 i CSV. Ingen motsvarande ökning av $A\beta$ sågs i hjärnan. Ingen ökning av $A\beta$ 1-40 och 1-42 observerades i CSV under en tvåveckorsstudie på friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 5.1). Inte heller sågs några tecken på amyloida plack i hjärnan hos cynomolgusapor i en toxikologistudie där dessa behandlades med sakubitril/valsartan 146 mg sakubitril/154 mg valsartan/kg/dag i 39 veckor. Dock gjordes ingen kvantitativ mätning av amyloidinnehållet i denna studie.

Sakubitril

Hos juvenila råttor som behandlades med sakubitril (7 till 70 dagar postnalt) sågs reducerad åldersrelaterad utveckling av benmassan och reducerad benlängdstillväxt vid ungefär 2 gånger AUC-exponeringen för den aktiva metaboliten av sakubitril, LBQ657, baserat på pediatrik klinisk dos

sakubitril/valsartan om 3,1 mg/kg två gånger dagligen. Mekanismen för dessa fynd hos unga råttor och följaktligen relevansen för den humana pediatrika populationen, är okänd. En studie på vuxna råttor visade endast en minimal och övergående hämmande effekt på bentätheten, men inga effekter på övriga parametrar relevanta för bentillväxten. Detta tyder på att sakubitril inte har några relevanta effekter på skelettet hos vuxna patienter under normala förhållanden. En lätt, övergående påverkan av sakubitril i de tidiga frakturläkningsfaserna hos vuxna kan dock inte uteslutas. Kliniska data från pediatrika patienter (PANORAMA-HF-studien) visade inga bevis för att sakubitril/valsartan har en inverkan på kroppsvikt, längd, huvudomkrets och frakturefrekvens. Bentäthet mättes inte i studien. Långtidsdata från pediatrika patienter (PANORAMA-HF OLE) visade inga tecken på negativ effekt av sakubitril/valsartan på (ben)tillväxt eller frakturefrekvens.

Valsartan

Hos juvenila råttor som behandlades med valsartan (7 till 70 dagar postnalt) gav doser så låga som 1 mg/kg/dag kvarstående irreversibla njurförändringar i form av tubulär nefropati (ibland åtföljd av tubulär epitelial nekros) och vidgat njurbäcken. Dessa njurförändringar motsvarar en förväntad förstärkt effekt av angiotensinkonverterande enzyminhämmare och angiotensin II-antagonister. Sådana effekter observeras om råttor behandlas under de första 13 levnadsdagarna. Denna tidsperiod motsvarar 36 veckors gestation hos människa, som i enstaka fall kan förlängas till upp till 44 veckor efter konceptionen hos människa. Funktionell njurmognad är en pågående process inom det första levnadsåret hos människa. Följaktligen kan en klinisk relevans hos pediatrika patienter yngre än 1 år inte uteslutas, medan prekliniska data inte indikerar någon säkerhetsrisk för pediatrika patienter äldre än 1 år.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Lågsbstituerad hydroxipropylcellulosa
Krospovidon, typ A och typ B
Talk
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering

Sacubitril/Valsartan Stada 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

Poly(vinylalkohol) - delvis hydrolyserad
Titandioxid
Makrogol
Talk

Sacubitril/Valsartan Stada 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

Poly(vinylalkohol) - delvis hydrolyserad
Titandioxid
Makrogol
Talk
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Sacubitril/Valsartan Stada 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

Poly(vinylalkohol) - delvis hydrolyserad
Titandioxid
Makrogol

Talk
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

oPA/Al/PVC-Al blister.

Sacubitril/Valsartan Stada 24 mg/26 mg:

Blisterförpackningar innehållande 14, 20, 28, 56 eller 196 filmdragerade tabletter och multipack innehållande 196 (7 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter.

Endosblisterförpackningar innehållande 14x1, 20x1, 28x1, 56x1 eller 196x1 filmdragerade tabletter och multipack med 196 (7 förpackningar med 28x1) filmdragerade tabletter.

Sacubitril/Valsartan Stada 49 mg/51 mg och Sacubitril/Valsartan Stada 97 mg/103 mg:

Blisterförpackningar innehållande 14, 20, 28, 56, 168 eller 196 filmdragerade tabletter och multipack innehållande 168 (3 förpackningar med 56) eller 196 (7 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter.

Endosblisterförpackningar innehållande 14x1, 20x1, 28x1, 56x1, 168x1 eller 196x1 filmdragerade tabletter och multipack med 168 (3 förpackningar med 56x1) eller 196 (7 förpackningar med 28x1) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24 mg/26 mg: 65638
49 mg/51 mg: 65639
97 mg/103 mg: 65640

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-11-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-11