

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sacubitril/Valsartan Teva 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten
Sacubitril/Valsartan Teva 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten
Sacubitril/Valsartan Teva 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sacubitril/Valsartan Teva 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat sacubitrilnatrium overeenkomend met 24,3 mg sacubitril en valsartandinatrium overeenkomend met 25,7 mg valsartan.

Sacubitril/Valsartan Teva 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat sacubitrilnatrium overeenkomend met 48,6 mg sacubitril en valsartandinatrium overeenkomend met 51,4 mg valsartan.

Sacubitril/Valsartan Teva 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat sacubitrilnatrium overeenkomend met 97,2 mg sacubitril en valsartandinatrium overeenkomend met 102,8 mg valsartan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Sacubitril/Valsartan Teva 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten

Violet-witte ronde filmomhulde tabletten zonder breukstreep, met een inscriptie "L" op de ene zijde en glad aan de andere zijde. Geschatte tabletdiameter 6,0 mm.

Sacubitril/Valsartan Teva 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele ovale biconvexe filmomhulde tabletten met schuine rand, zonder breukstreep, met de inscriptie "I" op de ene zijde en glad aan de andere zijde. Geschatte tabletafmetingen 13,1 mm x 5,2 mm.

Sacubitril/Valsartan Teva 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze ovale biconvexe filmomhulde tabletten met schuine rand, zonder breukstreep, met de inscriptie "H" op de ene zijde en glad aan de andere zijde. Geschatte tabletafmetingen 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hartfalen bij volwassenen

Sacubitril/Valsartan Teva is geïndiceerd bij volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch

chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Algemene overwegingen

Sacubitril/Valsartan Teva moet niet tegelijk met een angiotensine-converting enzym (ACE)-remmer of een angiotensine II-receptorblokker (ARB) worden gebruikt. Vanwege het mogelijke risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik met een ACE-remmer, mag het niet worden gestart gedurende ten minste 36 uur na het stopzetten van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Het valsartan aanwezig in Sacubitril/Valsartan Teva heeft een hogere biologische beschikbaarheid dan het valsartan in andere tabletformuleringen die op de markt zijn (zie rubriek 5.2).

Als een dosis wordt vergeten, moet de patiënt de volgende dosis innemen op het geplande tijdstip.

Hartfalen bij volwassenen

Deze doseringsaanbeveling is uitsluitend van toepassing op patiënten die vóór aanvang van de behandeling met Sacubitril/Valsartan Teva een angiotensineconverterend enzymremmer (ACE-remmer) of een angiotensine II-receptorblokker (ARB) gebruikten in een dosering die overeenkomt met meer dan 10 mg enalapril per dag.

De aanbevolen startdosis van Sacubitril/Valsartan Teva is één tablet van 49 mg/51 mg tweemaal daags. De dosis dient na 2 tot 4 weken verdubbeld te worden tot de doeldosering van één tablet van 97 mg/103 mg tweemaal daags, indien verdragen door de patiënt (zie rubriek 5.1).

De aanbevolen startdosering verschilt in de hieronder beschreven klinische situaties, waarin alternatieve producten met sacubitril/valsartan dienen te worden toegepast.

Als patiënten verdraagbaarheidsproblemen (systolische bloeddruk [SBD] \leq 95 mmHg, symptomatische hypotensie, hyperkaliëmie, nierdisfunctie) krijgen, wordt aanpassing van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, tijdelijke dosisverlaging of stopzetting van Sacubitril/Valsartan Teva aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In de PARADIGM-HF-studie werd sacubitril/valsartan toegediend in combinatie met andere therapieën voor hartfalen, in plaats van een ACE-remmer of andere ARB (zie rubriek 5.1). Er is beperkte ervaring bij patiënten die momenteel geen ACE-remmer of een ARB gebruiken, of lage doses van ACE-remmers of ARB's gebruiken (overeenkomend met < 10 mg enalapril/dag). Voor deze patiënten moeten andere producten worden gebruikt die sacubitril/valsartan bevatten.

De behandeling dient niet te worden gestart bij patiënten met een serumkaliumniveau > 5,4 mmol/l of met een SBD < 100 mmHg (zie rubriek 4.4).

Voor patiënten met een SBD \geq 100 tot 110 mmHg moeten andere producten worden gebruikt die sacubitril/valsartan bevatten.

Voor pediatrische patiënten dienen andere geneesmiddelen die sacubitril en valsartan bevatten te worden gebruikt in plaats van Sacubitril/Valsartan Teva.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De dosis moet in overeenstemming zijn met de nierfunctie van de oudere patiënt.

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) verminderde nierfunctie.

Bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie moeten andere producten worden gebruikt die sacubitril/valsartan bevatten.

Er is geen ervaring bij patiënten met eindstadium nierfalen en gebruik van Sacubitril/Valsartan Teva wordt niet aanbevolen.

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij het toedienen van Sacubitril/Valsartan Teva aan patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A).

Bij patiënten met matige verminderde leverfunctie moeten andere producten worden gebruikt die sacubitril/valsartan bevatten.

Sacubitril/Valsartan Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Sacubitril/Valsartan Teva kan met of zonder voedsel worden toegediend (zie rubriek 5.2). De tabletten moeten met een glas water worden ingenomen. Het wordt niet aanbevolen de tabletten te breken of fijn te maken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Sacubitril/Valsartan Teva mag pas 36 uur na stopzetting van de behandeling met een ACE-remmer worden toegediend.
- Bekende voorgeschiedenis van angio-oedeem die verband houdt met eerdere behandeling met een ACE-remmer of ARB (zie rubriek 4.4).
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdig gebruik met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (zie rubriek 4.2).
- Tweede en derde trimesters van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

- De combinatie van sacubitril/valsartan met een ACE-remmer is gecontra-indiceerd vanwege het toegenomen risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis van de behandeling met een ACE-remmer worden gestart. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag de behandeling met een ACE-remmer pas

36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

- De combinatie van sacubitril/valsartan met directe reninerremmers zoals aliskiren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). De combinatie van sacubitril/valsartan met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3 en 4.5).
- Sacubitril/Valsartan Teva bevat valsartan en moet daarom niet gelijktijdig met een ander ARB-bevattend geneesmiddel worden toegediend (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Hypotensie

De behandeling mag niet gestart worden, tenzij de SBP ≥ 100 mmHg is voor volwassen patiënten of $\geq 5^{\text{e}}$ percentiel van de systolische bloeddruk (SBP) voor de leeftijd van de pediatrische patiënt (zie rubriek 4.2). Patiënten met een SBD onder deze waarden zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.1). Er zijn gevallen gemeld van symptomatische hypotensie bij volwassen patiënten die tijdens klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8) met sacubitril/valsartan werden behandeld, voornamelijk bij patiënten ≥ 65 jaar, patiënten met nierziekte en patiënten met een lage SBD (< 112 mmHg). Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestart, of bij dosistitratie, moet de bloeddruk routinematig worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt, wordt een tijdelijke dosisverlaging of stopzetting van sacubitril/valsartan aanbevolen (zie rubriek 4.2). Dosisaanpassing van diuretica, gelijktijdig gebruik van antihypertensiva en behandeling van andere oorzaken van hypotensie (bijv. hypovolemie) moeten overwogen worden. Symptomatische hypotensie treedt waarschijnlijk eerder op als het een patiënt met volumedepletie betreft, bijv. door behandeling met diuretica, zoutarm dieet, diarree of braken. Natrium- en/of volumedepletie moet gecorrigeerd worden voor het starten van de behandeling met sacubitril/valsartan; een dergelijke corrigerende maatregel moet echter zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op volumeoverbelasting.

Verminderde nierfunctie

De evaluatie van patiënten met hartfalen moet altijd een beoordeling van de nierfunctie bevatten. Patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie lopen meer risico hypotensie te krijgen (zie rubriek 4.2). Er is zeer beperkte klinische ervaring bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (geschatte eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) en deze patiënten lopen het grootste risico op hypotensie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met eindstadium nierfalen en het gebruik van sacubitril/valsartan wordt niet aanbevolen.

Verslechtering van de nierfunctie

Het gebruik van sacubitril/valsartan kan gepaard gaan met een verminderde nierfunctie. Het risico kan verder toenemen door dehydratatie of gelijktijdig gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (zie rubriek 4.5). Dosisverlaging moet overwogen worden bij patiënten die een klinisch significante vermindering van de nierfunctie ontwikkelen.

Hyperkaliëmie

De behandeling moet niet worden gestart als het serumkaliumniveau > 5,4 mmol/l is bij volwassen patiënten en >5,3 mmol/l bij pediatrische patiënten. Het gebruik van sacubitril/valsartan kan gepaard gaan met een verhoogd risico van hyperkaliëmie, hoewel hypokaliëmie ook kan voorkomen (zie rubriek 4.8). Controle van kalium in het serum wordt aanbevolen, met name bij patiënten met risicofactoren, zoals een verminderde nierfunctie, diabetes mellitus of hypoaldosteronisme of patiënten die een kaliumrijk dieet volgen of mineralocorticoidreceptorantagonisten (MRA's) gebruiken (zie rubriek 4.2). Als patiënten

klinisch significante hyperkaliëmie ervaren, wordt aanpassing van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen of tijdelijke dosisverlaging of stopzetting aanbevolen. Als het serumkaliumniveau > 5,4 mmol/l is, moet stopzetting van sacubitril/valsartan overwogen worden.

Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan. Als angio-oedeem optreedt, moet sacubitril/valsartan onmiddellijk worden stopgezet en moet passende behandeling en controle worden geboden tot verschijnselen en klachten volledig en aanhoudend zijn verdwenen. Het mag niet opnieuw worden toegediend. In gevallen van bevestigd angio-oedeem waarbij de zwelling beperkt is gebleven tot het gezicht en de lippen, is de aandoening over het algemeen zonder behandeling verdwenen, hoewel antihistaminica nuttig zijn geweest bij het verlichten van klachten.

Angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem kan dodelijk zijn. Wanneer er sprake is van betrokkenheid van de tong, glottis of larynx waardoor waarschijnlijk een luchtwegobstructie wordt veroorzaakt, moet snel een passende behandeling, bijv. adrenalineoplossing 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) worden toegediend en/of dienen maatregelen te worden genomen om vrije luchtwegen te garanderen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem zijn niet onderzocht. Aangezien zij een hoger risico kunnen hebben op angio-oedeem, is voorzichtigheid geboden als sacubitril/valsartan bij deze patiënten wordt gebruikt. Sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van angio-oedeem die verband houdt met eerdere behandeling met een ACE-remmer of ARB of met erfelijk of idiopathisch angio-oedeem (zie rubriek 4.3).

Negroïde patiënten hebben een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van angio-oedeem (zie rubriek 4.8).

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder valsartan (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van sacubitril/valsartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Patiënten met een stenose van de nierarterie

Sacubitril/valsartan kan de concentraties bloedureum en serumcreatinine verhogen bij patiënten met een bilaterale of unilaterale stenose van de nierarterie. Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een stenose van de nierarterie en controle van de nierfunctie wordt aanbevolen.

Patiënten met New York Heart Association (NYHA) functionele klasse IV

Voorzichtigheid is geboden als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestart bij patiënten met NYHA functionele klasse IV wegens beperkte klinische ervaring bij deze populatie.

B-type-natriuretisch peptide (BNP)

BNP is geen geschikte biomarker voor hartfalen bij patiënten die met sacubitril/valsartan worden behandeld aangezien het een neprilysinesubstraat is (zie rubriek 5.1).

Patiënten met verminderde leverfunctie

Er is beperkte klinische ervaring bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B) of met ASAT/ALAT-waardes meer dan tweemaal de bovenlimiet van het normale bereik. Bij deze patiënten kan de blootstelling verhoogd zijn en de veiligheid is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is daarom aanbevolen bij het gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2). Sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.3).

Psychische stoornissen

Psychiatrische voorvallen zoals hallucinaties, paranoia en slaapstoornissen, in de context van psychotische voorvallen, zijn in verband gebracht met het gebruik van sacubitril/valsartan. Als een patiënt dergelijke voorvallen ervaart, dient stopzetting van de behandeling met sacubitril/valsartan te worden overwogen.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die leiden tot een contra-indicatie

ACE-remmers

Het gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan met ACE-remmers is gecontra-indiceerd, omdat gelijktijdige remming van neprilysine (NEP) en ACE het risico van angio-oedeem kan verhogen. Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis van de behandeling met een ACE-remmer worden gestart. De behandeling met een ACE-remmer mag pas 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Aliskiren

Het gelijktijdige gebruik van sacubitril/valsartan met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus en bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3). De combinatie van sacubitril/valsartan met directe renineremmers zoals aliskiren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Combinatie van sacubitril/valsartan met aliskiren is mogelijk geassocieerd met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Interacties die ertoe leiden dat gelijktijdig gebruik niet wordt aanbevolen

Sacubitril/valsartan bevat valsartan en moet daarom niet gelijktijdig met een ander ARB-bevattend geneesmiddel worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Interacties die voorzorgen vereisen

OATP1B1- en OATP1B3-substraten, bijv. statines

In-vitro-gegevens duiden erop dat sacubitril OATP1B1- en OATP1B3-transporters remt. Sacubitril/valsartan kan daarom mogelijk de systemische blootstelling verhogen van OATP1B1- en OATP1B3-substraten, zoals statines.

Gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan verhoogde de C_{max} van atorvastatine en zijn metabolieten maximaal 2 maal en de AUC maximaal 1,3 maal. Voorzichtigheid is geboden wanneer sacubitril/valsartan gelijktijdig met statines wordt toegediend. Er werd geen klinisch relevante interactie waargenomen bij gelijktijdige toediening van simvastatine met sacubitril/valsartan.

PDE5-remmers waaronder sildenafil

Toevoeging van een enkele dosis sildenafil aan sacubitril/valsartan bij steady state bij patiënten met hypertensie ging gepaard met een significant grotere bloeddrukverlaging in vergelijking met de toediening van alleen sacubitril/valsartan. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer sildenafil of een andere PDE-5-remmer wordt gestart bij patiënten die worden behandeld met sacubitril/valsartan.

Kalium

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (triamtereën, amiloride), mineralocorticoïdreceptorantagonisten (bijv. spironolacton, eplerenon), kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium of andere stoffen (zoals heparine) kan leiden tot verhoogde serumkaliumconcentraties en verhoogde serumcreatinineconcentraties. Controle van kalium in het serum wordt aanbevolen als sacubitril/valsartan gelijktijdig met deze middelen wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers)

Bij oudere patiënten, patiënten met volumedepletie (inclusief patiënten op een behandeling met diuretica) of patiënten met een verstoorde nierfunctie kan het gelijktijdige gebruik van sacubitril/valsartan en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op een verslechtering van de nierfunctie. Om die reden wordt de controle van de nierfunctie aanbevolen wanneer de behandeling wordt gestart of veranderd bij patiënten op sacubitril/valsartan die gelijktijdig NSAID's nemen (zie rubriek 4.4).

Lithium

Omkeerbare stijgingen in de serumlithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder sacubitril/valsartan. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie nodig blijkt te zijn, wordt nauwkeurige controle van serumlithiumniveaus aanbevolen. Als ook een diureticum wordt gebruikt, kan het risico op lithiumtoxiciteit mogelijk verder worden verhoogd.

Furosemide

Gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan en furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van sacubitril/valsartan maar verminderde de C_{max} en de AUC van furosemide met respectievelijk 50% en 28%. Hoewel er geen relevante wijziging was van het urinevolume, was de uitscheiding van natrium in de urine binnen 4 uur en 24 uur na gelijktijdige toediening verminderd. De gemiddelde dagelijkse dosis furosemide was onveranderd ten opzichte van baseline tot het einde van de PARADIGM-HF-studie bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan.

Nitraten, bijv. nitroglycerine

Er was geen interactie tussen sacubitril/valsartan en intraveneus toegediende nitroglycerine wat betreft bloeddrukverlaging. Er was een verschil van 5 hartslagen per minuut bij behandeling met gelijktijdige toediening van nitroglycerine en sacubitril/valsartan vergeleken met de toediening van alleen nitroglycerine. Een vergelijkbaar effect op de hartslag kan zich voordoen als sacubitril/valsartan gelijktijdig

wordt toegediend met sublinguale, orale of transdermale nitraten. Over het algemeen is geen dosisaanpassing nodig.

OATP en MRP2-transporters

De actieve metabolieten van sacubitril (LBQ657) en valsartan zijn OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1- en OAT3-substraten; valsartan is ook een MRP2-substraat. Daarom kan de gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan met remmers van OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (bijv. rifampicine, ciclosporine), OAT1 (bijv. tenofovir, cidofovir) of MRP2 (bijv. ritonavir) de systemische blootstelling aan LBQ657 of valsartan verhogen. Passende voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het starten of stoppen van de gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen.

Metformine

Gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan met metformine verminderde zowel de C_{max} als de AUC van metformine met 23%. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend. Daarom moet de klinische status van patiënten die metformine krijgen, worden geëvalueerd als behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestart.

Geen significante interactie

Er werd geen klinisch betekenisvolle interactie waargenomen bij de gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan met digoxine, warfarine, hydrochloorthiazide, amlodipine, omeprazol, carvedilol of een combinatie van levonorgestrel/ethinylestradiol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van sacubitril/valsartan wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Valsartan

Epidemiologisch bewijs voor het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; een kleine verhoging van het risico kan echter niet uitgesloten worden. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met ARB's, kan het risico bij deze klasse van geneesmiddelen vergelijkbaar zijn. Tenzij voortzetting van ARB-therapie essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ARB's onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, een andere behandeling worden gestart. Van blootstelling aan ARB-therapie tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert.

Als blootstelling aan ARB's heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, dan wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Baby's van wie de moeder ARB's hebben genomen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubriek 4.3).

Sacubitril

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sacubitril bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Sacubitril/valsartan

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sacubitril/valsartan bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek met sacubitril/valsartan heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Beperkte gegevens tonen aan dat sacubitril en zijn actieve metaboliet LBQ657 in zeer lage hoeveelheden in de moedermelk worden uitgescheiden, met een geschatte relatieve dosis voor de zuigeling van 0,01% voor sacubitril en 0,46% voor de actieve metaboliet LBQ657, wanneer toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven in een dosis van 24 mg/26 mg sacubitril/valsartan, tweemaal daags. Volgens dezelfde gegevens lag valsartan onder de detectielimiet. Er is onvoldoende informatie over de effecten van sacubitril/valsartan bij pasgeborenen/zuigelingen. Vanwege het mogelijke risico van bijwerkingen bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen, wordt sacubitril/valsartan niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van sacubitril/valsartan op de menselijke vruchtbaarheid. In onderzoeken ermee werd geen stoornis van de vruchtbaarheid aangetoond bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sacubitril/valsartan heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het rijden of het bedienen van machines moet rekening gehouden worden met het feit dat soms duizeligheid of vermoeidheid optreedt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij volwassenen tijdens de behandeling met sacubitril/valsartan waren hypotensie (17,6%), hyperkaliëmie (11,6%) en nierfunctiestoornissen (10,1%) (zie rubriek 4.4). Angio-oedeem werd gemeld bij patiënten behandeld met sacubitril/valsartan (0,5%) (zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse waarbij de frequentst voorkomende eerst worden genoemd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1. Lijst van bijwerkingen

Stelsel/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie categorie
----------------------	---------------	----------------------

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
Voedings- stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie*	Zeer vaak
	Hypokaliëmie	Vaak
	Hypoglykemie	Vaak
	Hyponatriëmie	Soms
Psychische stoornissen	Hallucinaties**	Zelden
	Slaapstoornissen	Zelden
	Paranoïa	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Syncope	Vaak
	Duizeligheid houdingsafhankelijk	Soms
	Myoclonus	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- ooraandoeningen	Vertigo	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypotensie*	Zeer vaak
	Orthostatische hypotensie	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Gastritis	Vaak
	Intestinaal angio-oedeem	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Soms
	Huiduitslag	Soms
	Angio-oedeem*	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Verminderde nierfunctie*	Zeer vaak
	Nierfalen (nierfalen, acuut nierfalen)	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Vaak
	Asthenie	Vaak

* Zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

** Inclusief auditieve en visuele hallucinaties.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan. In PARADIGM-HF werd angio-oedeem gemeld bij 0,5% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan, tegen 0,2% van de patiënten die behandeld werden met enalapril. Een hogere incidentie van angio-oedeem werd waargenomen bij negroïde patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan (2,4%) en enalapril (0,5%) (zie rubriek 4.4).

Hyperkaliëmie en serumkalium

In PARADIGM-HF werden hyperkaliëmie en serumkaliumconcentraties > 5,4 mmol/l gemeld bij respectievelijk 11,6% en 19,7% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan en 14,0% en 21,1% van de patiënten die behandeld werden met enalapril.

Bloeddruk

In PARADIGM-HF werden hypotensie en klinisch relevante lage systolische bloeddruk (< 90 mmHg en daling vanaf baseline van > 20 mmHg) gemeld bij respectievelijk 17,6% en 4,76% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan en 11,9% en 2,67% van de patiënten die behandeld werden met enalapril.

Verminderde nierfunctie

In PARADIGM-HF werd verminderde nierfunctie gemeld bij 10,1% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan en 11,5% van de patiënten die behandeld werden met enalapril.

Pediatrische patiënten

In de PANORAMA-HF-studie werd de veiligheid van sacubitril/valsartan beoordeeld in een gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie van 52 weken met 375 pediatrische patiënten met hartfalen (HF) in de leeftijd van 1 maand tot <18 jaar, vergeleken met enalapril. De 215 patiënten die deelnamen aan de langetermijn open-label uitbreidingstudie (PANORAMA-HF OLE) werden behandeld voor een mediaan van 2,5 jaar, tot maximaal 4,5 jaar. Het veiligheidsprofiel dat in beide studies werd waargenomen, was vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten. Beperkte veiligheidsgegevens zijn beschikbaar voor patiënten in de leeftijd van 1 maand tot <1 jaar. Beperkte veiligheidsgegevens zijn ook beschikbaar voor pediatrische patiënten met een matige leverinsufficiëntie of matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen. Een enkele dosis van 583 mg sacubitril/617 mg valsartan en meerdere doses van 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dagen) werden onderzocht bij gezonde volwassen vrijwilligers en werden goed verdragen.

Hypotensie is het waarschijnlijkste symptoom van overdosering vanwege de bloeddrukverlagende effecten van sacubitril/valsartan. Een symptomatische behandeling moet worden toegepast.

Vanwege de sterke eiwitbinding wordt het geneesmiddel waarschijnlijk niet uit het lichaam verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen aangrijpend op het renine-angiotensinesysteem; angiotensine II-receptorblokkers (ARB's), overige combinatiepreparaten, ATC-code: C09DX04.

Werkingsmechanisme

Sacubitril/valsartan vertoont het werkingsmechanisme van een angiotensinereceptor-neprilysine-remmer door tegelijk neprilysine (neutrale endopeptidase, NEP) te remmen via LBQ657, de werkzame metabooliet van de prodrug sacubitril, en door de angiotensine II type 1-receptor (AT1-receptor) te blokkeren via valsartan. De aanvullende cardiovasculaire voordelen van sacubitril/valsartan bij patiënten met hartfalen worden toegeschreven aan de versterking van de peptiden die worden afgebroken door neprilysine, zoals natriuretische peptiden (NP), door LBQ657 en de gelijktijdige remming van de effecten van angiotensine II door valsartan. NP's werken door het activeren van membraangebonden, aan guanylylcyclase gekoppelde receptoren, die leiden tot verhoogde concentraties van de tweede boodschapper cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), die kunnen leiden tot vaatverwijding, natriurese en diurese, verhoogde glomerulaire filtratiesnelheid en renale doorbloeding, remming van de renine- en aldosteronafgifte, verlaging van de sympathische activiteit en antihypertrofe en antifibrotische effecten.

Valsartan remt de schadelijke cardiovasculaire en renale effecten van angiotensine II door de AT1-receptor selectief te blokkeren en remt daarnaast de angiotensine II-afhankelijke aldosteronafgifte. Dit voorkomt aanhoudende activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem dat zou leiden tot vasoconstrictie, natrium- en vochtretentie in de nieren, activatie van celgroei en -proliferatie en daaropvolgende maladaptieve cardiovasculaire remodelling.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische effecten van sacubitril/valsartan werden beoordeeld na toedieningen van enkelvoudige en meervoudige doses bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met hartfalen en zijn consistent met gelijktijdige neprilysineremming en RAAS-blokkade. In een valsartan-gecontroleerd onderzoek van 7 dagen bij patiënten met een verminderde ejectiefraction (HF_{rEF}) leidde de toediening van sacubitril/valsartan tot een initiële toename van natriurese, verhoogde cGMP in urine en verlaagde plasmaniveaus van midregionaal proatriaal natriuretisch peptide (MR-proANP) en N-terminaal prohormoon breinnatriuretisch peptide (NT-proBNP) in vergelijking met valsartan. In een onderzoek van 21 dagen bij patiënten met HF_{rEF} verhoogde sacubitril/valsartan significant het ANP en cGMP in urine en het cGMP in plasma en verlaagde het NT-proBNP, aldosteron en endotheline-1 in plasma in vergelijking met baseline. De AT1-receptor werd ook geblokkeerd zoals blijkt uit de verhoogde plasmarenineactiviteit en de plasmarenineconcentraties. In het PARADIGM-HF-onderzoek verlaagde sacubitril/valsartan het NT-proBNP in plasma en verhoogde het BNP in plasma en cGMP in urine in vergelijking met enalapril. In het PANORAMA-HF-onderzoek werd een vermindering van NT-proBNP waargenomen op week 4 en 12 voor sacubitril/valsartan (40,2% en 49,8%) en enalapril (18,0% en 44,9%) in vergelijking met de baseline. De NT-proBNP-niveaus bleven dalen tijdens de duur van het onderzoek met een vermindering van 65,1% voor sacubitril/valsartan en 61,6% voor enalapril op week 52 ten opzichte van baseline. BNP is geen geschikte biomarker voor hartfalen bij patiënten die met sacubitril/valsartan worden behandeld omdat BNP een neprilysinesubstraat is (zie rubriek 4.4). NT-proBNP is geen neprilysinesubstraat en is daarom een geschiktere biomarker.

In een degelijk klinisch onderzoek naar QTc bij gezonde mannelijke proefpersonen hadden enkelvoudige doses van sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan en 583 mg sacubitril/617 mg valsartan geen effect op cardiale repolarisatie.

Nepriylsine is een van meerdere enzymen die betrokken zijn bij de klaring van β -amyloïd (A β) uit de hersenen en cerebrospinale vloeistof (*cerebrospinal fluid*, CSF). Toediening van sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan eenmaal daags gedurende twee weken aan gezonde proefpersonen ging gepaard met een toename van A β 1-38 in CSF in vergelijking met placebo; er waren geen veranderingen in de concentraties van A β 1-40 en 1-42 in CSF. Het is niet bekend wat de klinische relevantie van deze bevinding is (zie rubriek 5.3).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Aan de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg en 97 mg/103 mg sterktes worden in sommige publicaties gerefereerd als 50 mg, 100 mg en 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, het fase 3-hoofdonderzoek, was een multinationalaal, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met 8.442 patiënten waarin sacubitril/valsartan werd vergeleken met enalapril, beide toegediend aan volwassen patiënten met chronisch hartfalen, NYHA-klasse II-IV en verminderde ejectiefractie (linkerventrikel-ejectiefractie [LVEF] \leq 40%, later gewijzigd in \leq 35%) naast een andere behandeling voor hartfalen. Het primaire eindpunt was het samengestelde eindpunt van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF). Patiënten met een SBD < 100 mmHg, ernstig verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) en ernstig verminderde leverfunctie werden uitgesloten bij de screening en daarom niet prospectief onderzocht.

Voorafgaand aan deelname aan het onderzoek werden patiënten goed behandeld met standaardbehandeling die onder andere bestond uit ACE-remmers/ARB's (> 99%), bètablokkers (94%), mineralocorticoïdreceptorantagonisten (58%) en diuretica (82%). De mediane duur van de follow-up was 27 maanden en patiënten werden gedurende maximaal 4,3 jaar behandeld.

Patiënten moesten hun bestaande behandeling met ACE-remmer of ARB-therapie stopzetten en meedoen aan een sequentiële enkelblinde inlooperperiode. Tijdens die periode werden ze behandeld met tweemaal daags enalapril 10 mg, gevolgd door een enkelblinde behandeling met sacubitril/valsartan 100 mg tweemaal daags, die werd verhoogd tot 200 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.8 voor stopzettingen gedurende deze periode). Vervolgens werden ze gerandomiseerd naar de dubbelblinde periode van het onderzoek. Tijdens die periode kregen ze tweemaal daags sacubitril/valsartan 200 mg of enalapril 10 mg [sacubitril/valsartan (n = 4.209); enalapril (n = 4.233)].

De gemiddelde leeftijd van de onderzochte populatie was 64 jaar en 19% was 75 jaar of ouder. Bij randomisatie had 70% van de patiënten NYHA-klasse II, 24% klasse III en 0,7% klasse IV. De gemiddelde LVEF was 29% en er waren 963 (11,4%) patiënten met een baseline LVEF > 35% en \leq 40%.

In de sacubitril/valsartan-groep gebruikte 76% van de patiënten nog de doeldosering van 200 mg tweemaal daags aan het eind van het onderzoek (gemiddelde dagelijkse dosis van 375 mg). In de enalaprilgroep bleef 75% van de patiënten op de doeldosering van 10 mg tweemaal daags aan het eind van het onderzoek (gemiddelde dagelijkse dosis van 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan was superieur ten opzichte van enalapril door vermindering van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopnames vanwege hartfalen tot 21,8% vergeleken met 26,5% voor patiënten die behandeld werden met enalapril. De absolute risicoreducties waren 4,7% voor het samengestelde eindpunt van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopname vanwege

hartfalen (HF), 3,1% voor alleen overlijden door cardiovasculaire oorzaak en 2,8% voor alleen eerste ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF). De relatieve risicoreductie was 20% versus enalapril (zie Tabel 2). Dit effect werd vroeg waargenomen en hield tijdens het gehele onderzoek aan (zie afbeelding 1). Beide componenten droegen bij aan de risicoreductie. Plotseling overlijden was verantwoordelijk voor 45% van de gevallen van overlijden door cardiovasculaire oorzaak en was verminderd met 20% bij met sacubitril/valsartan behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die met enalapril werden behandeld (hazardratio [HR] 0,80; p = 0,0082). Pompfalen was verantwoordelijk voor 26% van de gevallen van overlijden door cardiovasculaire oorzaak en was verminderd met 21% bij met sacubitril/valsartan behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die met enalapril werden behandeld (HR 0,79; p = 0,0338).

Deze risicoreductie werd consistent waargenomen bij verschillende subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd, ras, geografie, NYHA-klasse (II/III), ejectionfractie, nierfunctie, geschiedenis van diabetes of hypertensie, eerdere behandeling voor hartfalen en atriumfibrilleren.

Sacubitril/valsartan verbeterde de overleving met een significante vermindering van overlijden ongeacht de oorzaak met 2,8% (sacubitril/valsartan: 17%, enalapril 19,8%). De relatieve risicoreductie was 16% in vergelijking met enalapril (zie Tabel 2).

Tabel 2. Behandelingseffect voor het primaire samengestelde eindpunt, de onderdelen ervan en overlijden ongeacht de oorzaak gedurende een mediane opvolging van 27 maanden

	Sacubitril/ valsartan N = 4.187 # n (%)	Enalapril N = 4.212 # n (%)	Hazardratio (95% BI)	Relatieve risico- reductie	p-waarde***
Primair samengesteld eindpunt van overlijden door cardiovasculaire oorzaak en ziekenhuisopnames vanwege hartfalen*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73-0,87)	20%	0,0000002
Individuele onderdelen van het primaire samengestelde eindpunt					
Overlijden door cardiovasculaire oorzaak**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71-0,89)	20%	0,00004
Eerste ziekenhuisopname vanwege hartfalen	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71-0,89)	21%	0,00004
Secundair eindpunt					
Overlijden ongeacht de oorzaak	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76-0,93)	16%	0,0005

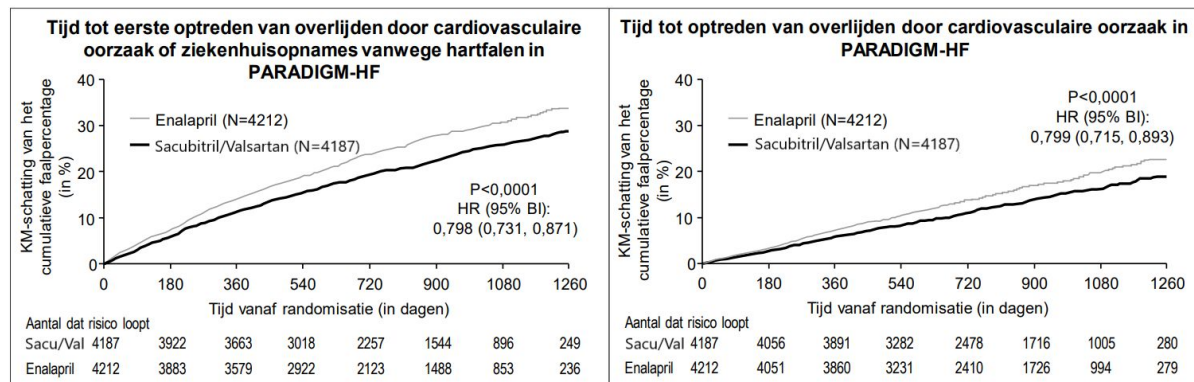
*Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als de tijd tot het eerste voorval van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF).

**Overlijden door cardiovasculaire oorzaak omvat alle patiënten die overleden tot de sluitingsdatum, ongeacht eerdere ziekenhuisopname.

***Eenzijdige p-waarde.

Volledige analyseset.

Afbeelding 1. Kaplan-Meiercurves voor het primaire samengestelde eindpunt en voor het onderdeel overlijden door cardiovasculaire oorzaak



Er is beperkte ervaring bij patiënten die momenteel geen ACE-remmer of een ARB gebruiken, of lage doses van deze geneesmiddelen gebruiken (overeenkomend met < 10 mg enalapril/dag). Bij deze patiënten moeten andere producten worden gebruikt die sacubitril/valsartan bevatten (zie ook rubriek 4.2).

Pediatrie patiënten

Bij pediatrie patiënten moeten andere producten worden gebruikt die sacubitril/valsartan bevatten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het valsartan in sacubitril/valsartan heeft een hogere biologische beschikbaarheid dan het valsartan in andere tabletformuleringen die op de markt zijn: 26 mg, 51 mg en 103 mg valsartan in sacubitril/valsartan komt overeen met respectievelijk 40 mg, 80 mg en 160 mg valsartan in andere tabletformuleringen die op de markt zijn.

Volwassen patiënten

Absorptie

Na orale toediening valt sacubitril/valsartan uiteen in valsartan en de prodrug sacubitril. Sacubitril wordt verder gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet LBQ657. Deze bereiken piekplasmaconcentraties in respectievelijk 2 uur, 1 uur en 2 uur. De absolute orale biologische beschikbaarheid van sacubitril en valsartan wordt geschat op respectievelijk meer dan 60% en 23%.

Na tweemaal daagse toediening van sacubitril/valsartan worden steady-state-niveaus van sacubitril, LBQ657 en valsartan in drie dagen bereikt. Sacubitril en valsartan accumuleren niet significant in steady state, LBQ657 accumuleert 1,6 maal. Toediening met voedsel heeft geen klinisch significante invloed op de systemische blootstelling aan sacubitril, LBQ657 en valsartan. Sacubitril/valsartan kan worden toegediend met of zonder voedsel.

Distributie

Sacubitril, LBQ657 en valsartan binden sterk aan plasma-eiwitten (94-97%). Gebaseerd op de vergelijking van blootstelling in plasma en CSF passeert LBQ657 de bloed-hersenbarrière in beperkte mate (0,28%). Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van valsartan en sacubitril was respectievelijk 75 en 103 liter.

Biotransformatie

Sacubitril wordt gemakkelijk omgezet naar LBQ657 door carboxylesterases 1b en 1c; LBQ657 wordt verder niet in significante mate gemetaboliseerd. Valsartan wordt minimaal gemetaboliseerd, aangezien slechts 20% van de dosis als metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxylmetaboliet van valsartan is in lage concentraties (< 10%) in plasma gevonden.

Omdat CYP450-enzymgedieerde metabolisering van sacubitril en valsartan minimaal is, wordt niet verwacht dat de gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die CYP450-enzymen beïnvloeden, effect heeft op de farmacokinetiek.

In-vitro-metabolismeonderzoeken wijzen erop dat de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties op basis van CYP450 laag is, aangezien sacubitril/valsartan in beperkte mate wordt gemetaboliseerd via CYP450-enzymen. Sacubitril/valsartan induceert of remt CYP450-enzymen niet.

Eliminatie

Na orale toediening wordt 52-68% sacubitril (voornamelijk als LBQ657) en ~13% valsartan en de metabolieten ervan uitgescheiden in urine; 37-48% sacubitril (voornamelijk als LBQ657) en 86% valsartan en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in feces.

Sacubitril, LBQ657 en valsartan worden geëlimineerd uit plasma met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) van respectievelijk ongeveer 1,43 uur, 11,48 uur en 9,90 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van sacubitril, LBQ657 en valsartan was ongeveer lineair over een sacubitril/valsartan-dosisbereik van 24 mg sacubitril/26 mg valsartan tot 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De blootstelling aan LBQ657 en valsartan is bij proefpersonen ouder dan 65 jaar verhoogd met respectievelijk 42% en 30% in vergelijking met jongere proefpersonen.

Verminderde nierfunctie

Er werd een correlatie waargenomen tussen nierfunctie en systemische blootstelling aan LBQ657 bij patiënten met licht tot ernstig verminderde nierfunctie. De blootstelling aan LBQ657 bij patiënten met een matig ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en ernstig verminderde nierfunctie ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) was 1,4 maal en 2,2 maal hoger vergeleken met patiënten met een licht verminderde nierfunctie ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), de grootste groep patiënten die deelnam aan PARADIGM-HF. De blootstelling aan valsartan was bij patiënten met een matig en ernstig verminderde nierfunctie vergelijkbaar met die bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie. Er werden geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gedialyseerd worden. LBQ657 en valsartan binden echter sterk aan plasma-eiwitten en worden daardoor waarschijnlijk niet effectief verwijderd met dialyse.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie nam de blootstelling aan sacubitril respectievelijk met een factor 1,5 en 3,4 toe, aan LBQ657 met een factor 1,5 en 1,9 en aan valsartan met een factor 1,2 en 2,1 in vergelijking met matchende gezonde proefpersonen. Bij patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie nam de blootstelling van vrije concentraties LBQ657 echter met een

factor van respectievelijk 1,47 en 3,08 toe en de blootstelling aan vrije concentraties valsartan nam met een factor van respectievelijk 1,09 en 2,20 toe, in vergelijking met matchende gezonde proefpersonen. Sacubitril/valsartan is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Effect van geslacht

De farmacokinetiek van sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 en valsartan) is vergelijkbaar bij mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van sacubitril/valsartan werd geëvalueerd bij pediatrische patiënten met hartfalen in de leeftijd van 1 maand tot <1 jaar en van 1 jaar tot <18 jaar, en gaf aan dat het farmacokinetische profiel van sacubitril/valsartan vergelijkbaar is bij pediatrische en volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens (waaronder onderzoeken met sacubitril- en valsartancomponenten en/of sacubitril/valsartan) duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en vruchtbaarheid.

Vruchtbaarheid, reproductie en ontwikkeling

De behandeling met sacubitril/valsartan tijdens de organogenese leidde tot een toegenomen embryofoetale letaliteit bij ratten in doses ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dag ($\leq 0,72$ maal de maximaal aanbevolen dosis bij mensen (*maximum recommended human dose*), [MRHD] op basis van de AUC) en konijnen in doses $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag (2 maal en 0,03 maal de MRHD op basis van de AUC van respectievelijk valsartan en LBQ657). Het is teratogeen gebaseerd op een lage incidentie van foetale hydrocefalie bij maternaal toxische doses die werd waargenomen bij konijnen bij een dosis sacubitril/valsartan van $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. Cardiovasculaire afwijkingen (voornamelijk cardiomegalie) werden waargenomen bij konijnenfoetussen bij een maternaal niet-toxische dosis (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag). Een lichte stijging van twee foetale skeletafwijkingen (misvormde sternebra, tweedelige ossificatie van sternebra) werd waargenomen bij konijnen bij een sacubitril/valsartan-dosis van 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. De embryofoetale bijwerkingen van sacubitril/valsartan worden toegeschreven aan de angiotensinereceptorblokkerende werking (zie rubriek 4.6).

Behandeling met sacubitril tijdens de organogenese leidde tot embryofoetale letaliteit en embryofoetale toxiciteit (lager foetaal lichaamsgewicht en skeletmisvormingen) bij konijnen bij doseringen die geassocieerd werden met maternale toxiciteit (500 mg/kg/dag; 5,7 maal de MRHD gebaseerd op de AUC van LBQ657). Een lichte algehele vertraging in botvorming werd waargenomen bij doses > 50 mg/kg/dag. Deze bevinding wordt niet beschouwd als bijwerking. Er werd geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit waargenomen bij ratten die behandeld werden met sacubitril. Het embryofoetale *no-observed adverse effect level* (NOAEL) voor sacubitril was ten minste 750 mg/kg/dag bij ratten en 200 mg/kg/dag bij konijnen (2,2 maal de MRHD gebaseerd op de AUC van LBQ657).

Pre- en postnatale ontwikkelingsstudies bij ratten die werden uitgevoerd met sacubitril in hoge doses tot 750 mg/kg/dag (2,2 maal de MRHD op basis van de AUC) en valsartan in doses tot 600 mg/kg/dag (0,86 maal de MRHD op basis van de AUC) wijzen erop dat behandeling met sacubitril/valsartan tijdens de

organogenese, dracht en lactatie de ontwikkeling en overleving van de jongen kan beïnvloeden.

Andere preklinische bevindingen

Sacubitril/valsartan

De effecten van sacubitril/valsartan op β -amyloïdconcentraties in CSF en hersenweefsel werden beoordeeld bij jonge cynomolgusapen (2-4 jaar oud) die gedurende twee weken werden behandeld met sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/dag). In dit onderzoek was de klaring van β -amyloïd (A β) in CSF bij cynomolgusapen verminderd, met een toename van de niveaus van A β 1-40, -1-42 en -1-38 in CSF; er was geen overeenkomende toename in de A β -niveaus in de hersenen. Toenames van de A β 1-40 en -1-42 in CSF werden niet waargenomen tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers van twee weken bij mensen (zie rubriek 5.1). Verder was er in een toxicologisch onderzoek bij cynomolgusapen die behandeld werden met sacubitril/valsartan in een dosis van 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/dag gedurende 39 weken geen bewijs voor de aanwezigheid van amyloïdplaques in de hersenen. De hoeveelheid amyloïd werd echter niet kwantitatief gemeten in dit onderzoek.

Sacubitril

Bij jonge ratten die behandeld werden met sacubitril (postnatale dagen 7 tot 70), was er een verminderde leeftijdgebonden botmassaontwikkeling en botverlenging bij ongeveer 2-maal de AUC-blootstelling aan de actieve metaboliet van sacubitril, LBQ657, gebaseerd op de pediatrie klinische dosis van sacubitril/valsartan van 3,1 mg/kg twee keer per dag. Het mechanisme voor deze bevindingen bij jonge ratten, en de relevantie daarvan voor de menselijke pediatrie populatie, is onbekend. Een onderzoek bij volwassen ratten toonde slechts een minimaal voorbijgaand remmend effect op de botmineraaldichtheid maar niet op andere parameters die relevant zijn voor botgroei, wat suggereert dat er geen relevant effect van sacubitril op het bot is bij volwassen patiëntenpopulaties onder normale omstandigheden. Een lichte voorbijgaande verstoring door sacubitril van de vroege fase van fractuurgenezing bij volwassenen kan echter niet worden uitgesloten.

Klinische gegevens bij pediatrie patiënten (PANORAMA-HF-studie) toonden geen bewijs dat sacubitril/valsartan invloed heeft op het lichaamsgewicht, de lengte, de hoofdomtrek en het aantal fracturen. De botdichtheid werd niet gemeten in de studie. Langdurige gegevens bij pediatrie patiënten (PANORAMA-HF OLE) toonden geen bewijs van nadelige effecten van sacubitril/valsartan op (bot)groei of het aantal fracturen.

Valsartan

Bij jonge ratten die behandeld werden met valsartan (postnatale dagen 7 tot 70), veroorzaakten doses van slechts 1 mg/kg/dag aanhoudende onomkeerbare veranderingen van de nieren, bestaande uit tubulaire nefropathie (soms vergezeld van necrose van tubulusepitheel) en dilatatie van het nierbekken. Deze veranderingen van de nier geven een verwacht versterkt farmacologisch effect weer van ACE-remmers en angiotensine II type 1-blokkers; dergelijke effecten worden waargenomen als ratten gedurende de eerste 13 dagen van het leven worden behandeld. Deze periode komt overeen met 36 weken zwangerschap bij de mens, die soms kan voortduren tot 44 weken na de bevruchting bij de mens. Functionele nierrijping is een continu proces in het eerste levensjaar bij de mens. Bijgevolg kan een klinische relevantie voor pediatrie patiënten jonger dan 1 jaar niet worden uitgesloten, terwijl preklinische gegevens geen veiligheidszorgen aangeven voor pediatrie patiënten ouder dan 1 jaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Talk
Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Sacubitril/Valsartan Teva 24 mg/26 mg & 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Talk
Macrogol 4000
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

Sacubitril/Valsartan Teva 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Talk
Macrogol 4000
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

PVC/PCTFE (Aclar)-Aluminium blisterverpakkingen en geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in kartonnen doosjes.

Sacubitril/Valsartan Teva 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 28, 30, 56, 20x1, 28x1, 30x1, 56x1 of 196x1 filmomhulde tabletten.

Sacubitril/Valsartan Teva 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 28, 56, 60, 168, 20x1, 28x1, 56x1, 60x1 of 196x1 filmomhulde tabletten.

Sacubitril/Valsartan Teva 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 28, 56, 60, 168, 20x1, 56x1, 60x1 of 196x1 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

24 mg/26 mg: BE665687
49 mg/51 mg: BE665688
97 mg/103 mg: BE665689

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/02/2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst:
Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026