

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки
Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки
Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил (sacubitril) и 25,7 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил (sacubitril) и 51,4 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил (sacubitril) и 102,8 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Бледовиолетова, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “LZ” от другата. Приблизителни размери на таблетката 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Бледожълта, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “L1” от другата. Приблизителни размери на таблетката 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Светлорозова, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “L11” от другата. Приблизителни размери на таблетката 15,1 mm x 6,0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сърдечна недостатъчност при възрастни

Entresto е показан за лечение на симптоматична, хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване при възрастни (вж. точка 5.1).

Сърдечна недостатъчност при педиатрични пациенти

Entresto е показан за лечение на симптоматична, хронична сърдечна недостатъчност с левокамерна систолна дисфункция при деца и юноши на възраст една или повече години (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Общи съображения

Entresto не трябва да се прилага едновременно с ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ) инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор (АРБ). Поради потенциалния риск от развитие на ангиоедем при съпътстващо приложение с АСЕ инхибитор, лечението не трябва да се започва по-рано от 36 часа след спиране на терапията с АСЕ инхибитор (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Валсартан, съдържащ се в Entresto, има по-голяма бионаличност, отколкото валсартан в останалите таблетни форми на пазара (вж. точка 5.2).

Ако се пропусне една доза, пациентът трябва да приеме следващата доза в определеното време.

Сърдечна недостатъчност при възрастни

Препоръчителната начална доза на Entresto е една таблетка от 49 mg/51 mg два пъти дневно, с изключение на случаите, описани по-долу. Дозата трябва да се удвои след 2-4 седмици до таргетната доза 97 mg/103 mg два пъти дневно, в зависимост от поносимостта на пациента (вж. точка 5.1).

Ако пациентът има проблеми с поносимостта (сistolно артериално налягане [САН] ≤ 95 mmHg, симптоматична хипотония, хиперкалиемия, нарушена бъбречна функция), се препоръчва коригиране на дозата на съпътстващите лекарствени продукти, временно низходящо титриране или прекратяване приема на Entresto (вж. точка 4.4).

В проучването PARADIGM-HF Entresto е прилаган в допълнение към други лекарствени средства за лечение на сърдечна недостатъчност, на мястото на АСЕ инхибитор или друг АРБ (вж. точка 5.1). Има ограничен опит при пациенти, които не приемат АСЕ инхибитор или АРБ, или приемат ниски дози от тези лекарствени продукти, поради тази причина се препоръчва начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно и бавно титриране на дозата (удвояване на всеки 3-4 седмици), при такива пациенти (вж. „TITRATION“ в точка 5.1).

Не трябва да се започва лечение при пациенти с ниво на серумния калий $>5,4$ mmol/l или САН <100 mmHg (вж. точка 4.4). При пациентите със САН ≥ 100 до 110 mmHg трябва да се обмисли начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно.

Сърдечна недостатъчност при педиатрични пациенти

В Таблица 1 е показана препоръчителната доза при педиатрични пациенти. Препоръчителната доза трябва да се приема перорално два пъти дневно. Дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици до достигане на таргетната доза, според поносимостта на пациента.

Entresto филмирани таблетки не са подходящи за деца с телесно тегло по-малко от 40 kg. За тези пациенти са налични Entresto гранули.

Таблица 1 Препоръчително титриране на дозата

Телесно тегло на пациента	Да се прилага два пъти дневно			
	Половината от началната доза*	Начална доза	Междинна доза	Таргетна доза
Педиатрични пациенти с тегло по-малко от 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg, по-малко от 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Педиатрични пациенти с тегло най-малко 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Половината от началната доза се препоръчва при пациенти, които не са приемали АСЕ инхибитор или АРБ, или са приемали ниски дози от тези лекарствени продукти, пациенти с бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) и пациенти, които имат умерена степен на чернодробно увреждане (вж. „Специални популации“).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg и 3,1 mg/kg се отнасят за комбинираното количество на сакубитрил и валсартан и следва да се прилагат като гранули.

При пациенти, които понастоящем не приемат АСЕ инхибитор или АРБ, или приемат ниски дози от тези лекарствени продукти, се препоръчва половината от началната доза. При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg, се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно (прилагани като гранули). След започване на лечението дозата трябва да се увеличава до стандартната начална доза, като се следва препоръчителното титриране на дозата в Таблица 1 и да се коригира на всеки 3-4 седмици.

Например, педиатричен пациент с телесно тегло 25 kg, който не е приемал АСЕ инхибитор, трябва да започне с прием на половината от стандартната начална доза, която съответства на 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) два пъти дневно, прилагани като гранули. След закръгляване до най-близкия брой пълни капсули, това съответства на 2 капсули от 6 mg/6 mg сакубитрил/валсартан два пъти дневно.

Лечение не трябва да се започва при пациенти със серумно ниво на калий >5,3 mmol/l или със САН <5^{-ти} персентил за възрастта на пациента. Ако пациентите имат проблеми с поносимостта (САН <5^{-ти} персентил за възрастта на пациента, симптоматична хипотония, хиперкалиемия, бъбречна дисфункция), се препоръчва коригиране на съпътстващите лекарствени продукти, временно низходящо титриране или прекъсване приема на Entresto (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция на пациентите в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане.

При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) трябва да се обмисли половината от началната доза. Тъй като има много ограничен клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 5.1), Entresto трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва половината от началната

доза. При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно (прилагана като гранули). След започване на лечението дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици като се следва препоръчителното титриране на дозата.

Липсва опит при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест и употребата на Entresto не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при прилагане на Entresto при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A).

Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) или със стойности на аспартат трансaminaза (AST)/ аланин трансaminaза (ALT) над два пъти горната граница на нормата. Entresto трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти, като се препоръчва половината от началната доза (вж. точки 4.4 и 5.2). При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg, се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно (прилагана като гранули). След започване на лечението дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици като се следва препоръчителното титриране на дозата.

Entresto е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (Child-Pugh клас C) (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Entresto при деца на възраст под 1 година не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение

Entresto може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се гълтат с чаша вода. Не се препоръчва разделяне или разтрошаване на таблетките.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Съпътстваща употреба с ACE инхибитори (вж. точки 4.4 и 4.5). Entresto не трябва да се прилага до 36 часа след спиране на лечението с ACE инхибитор.
- Анамнеза за развитие на ангиоедем при предшестващо лечение с ACE инхибитор или АРБ (вж. точка 4.4).
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем (вж. точка 4.4).
- Съпътстваща употреба с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза (вж. точка 4.2).
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата-система (РААС)

- Комбинацията на сакубитрил/валсартан с ACE инхибитор е противопоказана поради повишения риск от развитие на ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след спиране на приема на

последната доза АСЕ инхибитор. Ако лечението със сакубитрил/валсартан бъде спряно, лечението с АСЕ инхибитор не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

- Комбинацията на сакубитрил/валсартан с директни ренинови инхибитори като алискирен не се препоръчва (вж. точка 4.5). Комбинацията на сакубитрил/валсартан с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказана при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.3 и 4.5).
- Entresto съдържа валсартан и поради тази причина не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи АРБ (вж. точки 4.2 и 4.5).

Хипотония

Не трябва да се започва лечение, докато САН не е $\geq 100 \text{ mmHg}$ при възрастни пациенти или $\geq 5^{\text{ти}}$ перцентил САН за възрастта при педиатрични пациенти. Пациенти със САН под тези нива не са проучвани (вж. точка 5.1). Има съобщения за случаи на симптоматична хипотония при възрастни пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан по време на клинични проучвания (вж. точка 4.8), особено при пациенти на възраст ≥ 65 години, пациенти с бъбречно заболяване и пациенти с ниско САН ($< 112 \text{ mmHg}$). При започване на лечението или по време на титриране на дозата на сакубитрил/валсартан артериалното налягане трябва да бъде редовно проследявано. При поява на хипотония се препоръчва временно намаляване на дозата или спиране на приема на сакубитрил/валсартан (вж. точка 4.2). Трябва да се обмисли коригиране на дозата на диуретиците, съпътстващите антихипертензивни лекарствени продукти и лечение на другите възможни причини за хипотония (напр. хиповолемия). Възникването на симптоматична хипотония е по-вероятно при пациенти с намален циркулаторен обем, напр. вследствие диуретична терапия, ограничен прием на сол, диария или повръщане. Недостигът на натрий и/или намаленият циркулаторен обем трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението със сакубитрил/валсартан, в същото време корекцията трябва да бъде направена внимателно поради риска от обемно натоварване.

Бъбречно увреждане

Оценяването на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция. Пациентите с лека и умерена степен на бъбречно увреждане са изложени на по-голям риск от развитие на хипотония (вж. точка 4.2). Има много ограничен клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) и тези пациенти е възможно да бъдат изложени на по-голям риск от развитие на хипотония (вж. точка 4.2). Липсва опит при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест и употребата на сакубитрил/валсартан не се препоръчва.

Влошаване на бъбречната функция

Употребата на сакубитрил/валсартан може да бъде свързана с намалена бъбречна функция. Рискът може да бъде допълнително повишен при дехидратация или съпътстваща употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли низходящо титриране на дозата при пациентите, които развият клинично значимо намаляване на бъбречната функция.

Хиперкалиемия

Не трябва да се започва лечение, ако нивото на серумния калий е $> 5,4 \text{ mmol/l}$ при възрастни пациенти и $> 5,3 \text{ mmol/l}$ при педиатрични пациенти. Употребата на сакубитрил/валсартан може да бъде свързана с повишен риск от развитие на хиперкалиемия, въпреки че може да възникне и хипокалиемия (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на серумния калий, особено при пациенти, които имат съпътстващи рискови фактори, като бъбречно увреждане, захарен диабет или хипоалдостеронизъм, или са на диета с високо съдържание на калий или на антагонисти на

минералкортикоидите (вж. точка 4.2). Ако пациентите получат клинично значима хиперкалиемия се препоръчва коригиране на дозата на съпътстващите лекарствени продукти или временно намаляване на дозата или спиране на приема. Ако нивото на серумния калий е $>5,4 \text{ mmol/l}$ трябва да се обмисли спиране на приема.

Ангиоедем

Съобщават се случаи на ангиоедем при пациенти на лечение със сакубитрил/валсартан. При поява на ангиоедем, приемът на сакубитрил/валсартан трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия и проследяване, докато не настъпи трайно обратно развитие на признаците и симптомите. Не трябва да се прилага отново. В случаите на потвърден ангиоедем, в които отокът е локализиран в областта на лицето и устните, състоянието като цяло преминава без лечение, въпреки че антихистамините са полезни за облекчаване на симптомите.

Ангиоедемът, свързан с оток на ларинкса, може да бъде с летален изход. При обхващане на езика, глотиса или ларинкса, което може да доведе до обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се започне подходяща терапия, напр. прилагане на разтвор на адреналин 1 mg/1 ml ($0,3\text{-}0,5 \text{ ml}$) и/или да се предприемат необходимите мерки за осигуряване на проходими дихателни пътища.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем не са участвали в клиничните изпитвания. Тъй като е възможно при тях да съществува по-голям риск от развитие на ангиоедем, се препоръчва повишено внимание при прилагане на сакубитрил/валсартан при такива пациенти. Сакубитрил/валсартан е противопоказан при пациенти с анамнеза за развитие на ангиоедем при предшестващо лечение с АСЕ инхибитор или АРБ или с вроден или идиопатичен ангиоедем (вж. точка 4.3).

Чернокожите пациенти имат повишена склонност за развитие на ангиоедем (вж. точка 4.8).

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти включително валсартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението със сакубитрил/валсартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Пациенти със стеноза на бъбречната артерия

Употребата на сакубитрил/валсартан може да повиши нивата на уреята в кръвта и серумния креатинин при пациенти с двустранна или едностранна стеноза на бъбречната артерия. Необходимо е повишено внимание при пациентите със стеноза на бъбречната артерия и се препоръчва проследяване на бъбречната функция.

Пациенти с IV функционален клас според класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA)

Необходимо е повишено внимание при започване приема на сакубитрил/валсартан при пациенти с IV функционален клас според класификация на NYHA поради ограничения клиничен опит в тази популация.

B-тип натриуретичен пептид (BNP)

BNP не е подходящ биомаркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан, защото е неприлизинов субстрат (вж. точка 5.1).

Пациенти с чернодробно увреждане

Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница на нормата. При такива пациенти експозицията може да е повишена и безопасността не е установена. Поради тази причина се препоръчва повишено внимание при приложение при такива пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2). Сакубитрил/валсартан е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (Child-Pugh клас С) (вж. точка 4.3).

Психични разстройства

Психични събития като халюцинации, параноя и нарушения на съня, в контекста на психотични събития, се свързват с употребата на сакубитрил/валсартан. Ако възникне такова събитие при пациент, трябва да се обмисли преустановяване на лечението със сакубитрил/валсартан.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 97 mg/103 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, при които има противопоказание

ACE инхибитори

Съпътстващата употреба на сакубитрил/валсартан с ACE инхибитори е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин (NEP) и ACE може да повиши риска от развитие на ангиоедем. Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза ACE инхибитор. Лечението с ACE инхибитор не трябва да започва до 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.2 и 4.3).

Алискирен

Съпътстващата употреба на сакубитрил/валсартан с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказано при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точка 4.3). Не се препоръчва комбинацията на сакубитрил/валсартан с директни ренинови инхибитори като алискирен (вж. точка 4.4). Комбинацията на сакубитрил/валсартан с алискирен е свързана потенциално с повишена честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) (вж. точки 4.3 и 4.4).

Взаимодействия, при които съпътстваща употреба не се препоръчва

Сакубитрил/валсартан съдържа валсартан и поради тази причина не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи АРБ (вж. точка 4.4).

Взаимодействия, при които се налагат предпазни мерки

Субстрати на OATP1B1 и OATP1B3, напр. статини

In vitro данните показват, че сакубитрил инхибира OATP1B1 и OATP1B3 транспортерите. Поради тази причина е възможно Entresto да повиши системната експозиция на субстрати на OATP1B1 и OATP1B3 като например статините. Съпътстващото приложение със сакубитрил/валсартан повишава C_{max} на аторвастатин и неговите метаболити до 2 пъти, а AUC до 1,3 пъти. Необходимо е повишено внимание при приложение на сакубитрил/валсартан със статини. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия при едновременно прилагане на симвастатин и Entresto.

Инхибитори на PDE5, включително силденафил

Добавянето на единична доза силденафил към сакубитрил/валсартан в стационарно състояние при пациенти с хипертония е свързано със значително по-силно понижаване на артериалното налягане спрямо прилагането на сакубитрил/валсартан самостоятелно. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при започване на лечение със силденафил или друг инхибитор на PDE5 при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан.

Калий

Съпътстваща употреба на калий-съхраняващи диуретици (триамтерен, амилорид) антагонисти на минералкортикоидите (напр. спиронолактон, еплеренон), калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарства (като хепарин), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий и до повишаване на серумния креатинин. Препоръчва се проследяване на нивата на калий при прилагане на сакубитрил/валсартан едновременно с тези средства (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2)

При пациенти в старческа възраст, пациенти с намален циркулаторен обем (включително пациенти на лечение с диуретици) или пациенти с компрометирана бъбречна функция, съпътстващата употреба на сакубитрил/валсартан и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция. Поради тази причина се препоръчва проследяване на бъбречната функция при започване на лечението или промяна в лечението при пациенти на сакубитрил/валсартан, които приемат едновременно и НСПВС (вж. точка 4.4).

Литий

Съобщава се за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност при съпътстващо приложение на литий с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително сакубитрил/валсартан. Поради тази причина комбинацията не се препоръчва. Ако комбинацията е наложителна, се препоръчва внимателно проследяване на нивата на литий в серума. Ако се прилага и диуретик, рискът от литиева токсичност е възможно допълнително да се повиши.

Фуросемид

Едновременното прилагане на сакубитрил/валсартан и фуросемид не повлиява фармакокинетиката на сакубитрил/валсартан, но понижава C_{max} и AUC на фуросемид съответно с 50% и 28%. Докато в обема на отделената урина липсва значима промяна, уринната екскреция на натрий е намалена в рамките на 4 часа и 24 часа след едновременното прилагане. Средната дневна доза на фуросемид остава непроменена от началото до края на проучването PARADIGM-HF при пациентите, лекувани със сакубитрил/валсартан.

Нитрати, напр. нитроглицерин

Не са наблюдавани взаимодействия между сакубитрил/валсартан и интравенозно приложен нитроглицерин по отношение на понижаването на артериалното налягане. Едновременното прилагане на нитроглицерин и сакубитрил/валсартан е свързано с терапевтична разлика от 5 удара в минута в сърдечната честота спрямо самостоятелното прилагане на нитроглицерин. Подобен ефект върху сърдечната честота може да възникне при едновременно прилагане на сакубитрил/валсартан със сублингвални, перорални или трансдермални нитрати. Като цяло не се изисква коригиране на дозата.

OATP и MRP2 транспортери

Активният метаболит на сакубитрил (LBQ657) и валсартан са субстрати на OATP1B1, OATP1B3, OAT1 и OAT3; валсартан също е субстрат на MRP2. Поради тази причина едновременното прилагане на сакубитрил/валсартан с инхибитори на OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (напр. рифампицин, циклоспорин), OAT1 (напр. тенофовир, цидофовир) или на MRP2 (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на LBQ657 или валсартан. Необходимо е съответното внимание при започване или приключване на съпътстващо лечение с такива лекарствени продукти.

Метформин

Едновременното прилагане на сакубитрил/валсартан с метформин понижава $C_{\max}$ и AUC на метформин съответно с 23%. Клиничната значимост на тези находки е неизвестна. Поради тази причина, когато се започва лечение със сакубитрил/валсартан при пациенти, получаващи метформин, трябва да се направи оценка на клиничното състояние на пациентите.

Липса на значими взаимодействия

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия при прилагане на сакубитрил/валсартан едновременно с дигоксин, варфарин, хидрохлоротиазид, амлодипин, омепразол, карведилол или комбинацията левоноргестрел/етинилестрадиол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на сакубитрил/валсартан не се препоръчва през първия триместър на бременността и е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Валсартан

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност при експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, независимо от това не може да се изключи наличие на леко повишен риск. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни относно риска при АРБ, не може да се изключи наличието на подобен риск при този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаване на лечението с АРБ не се счита за крайно необходимо, пациентите, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АРБ трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение. Известно е, че експозицията на АРБ по време на втория и третия триместър на бременността води до фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) при хора.

В случай на експозиция на АРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Децата, чиито майки са приемали АРБ, трябва да бъдат внимателно проследени за поява на хипотония (вж. точка 4.3).

Сакубитрил

Липсват данни от употребата на сакубитрил при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Сакубитрил/валсартан

Липсват данни от употребата на сакубитрил/валсартан при бременни жени. Проучванията при животни със сакубитрил/валсартан показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Има ограничени данни, които показват, че сакубитрил и неговият активен метаболит LBQ657 се екскретират в кърмата в много малки количества, като при приложение на доза 24 mg/26 mg сакубитрил/валсартан два пъти дневно при кърмачки изчислената относителна доза при кърмачето е 0,01% за сакубитрил и 0,46% за активния метаболит LBQ657. В същите данни валсартан е под границата на откриване. Няма достатъчно информация за ефектите на сакубитрил/валсартан при новородени/кърмачета. Поради потенциалния риск за поява на нежелани реакции при новородени/кърмачета на естествено хранене, Entresto не се препоръчва при жени, които кърмят.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на сакубитрил/валсартан върху фертилитета при хора. В проучвания при мъжки и женски плъхове не се установява нарушение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сакубитрил/валсартан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога е възможно да се появи замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при възрастни по време на лечението със сакубитрил/валсартан са хипотония (17,6%), хиперкалиемия (11,6%) и бъбречно увреждане (10,1%) (вж. точка 4.4). Съобщава се за поява на ангиоедем при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан (0,5%) (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са подредени по системно-органни класове и по честота, като най-честите са първи, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Предпочитан термин	Категория по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалиемия*	Много чести
	Хипокалиемия	Чести
	Хипогликемия	Чести
	Хипонатриемия	Нечести
Психични нарушения	Халюцинации**	Редки
	Нарушения на съня	Редки
	Параноя	Много редки
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
	Главоболие	Чести
	Синкоп	Чести
	Постурална замаяност	Нечести
	Миоклонус	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Чести

Съдови нарушения	Хипотония*	Много чести
	Ортостатична хипотония	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Гадене	Чести
	Гастрит	Чести
	Интестинален ангиоедем	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Ангиоедем*	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане*	Много чести
	Бъбречна недостатъчност (бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност)	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Чести
	Астения	Чести

*Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“.

**Включително слухови и зрителни халюцинации.

Описание на избрани нежелани реакции

Ангиоедем

Съобщават се случаи на ангиоедем при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан. В PARADIGM-HF, ангиоедем се съобщава при 0,5% от пациентите, лекувани със сакубитрил/валсартан, спрямо 0,2% от пациентите, лекувани с еналаприл. По-висока честота на ангиоедем се наблюдава при чернокожите пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан (2,4%) и еналаприл (0,5%) (вж. точка 4.4).

Хиперкалиемия и серумен калий

В PARADIGM-HF хиперкалиемия и концентрация на серумен калий $>5,4 \text{ mmol/l}$ се съобщават съответно при 11,6% и 19,7% от пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан и при 14,0% и 21,1% от пациентите на лечение с еналаприл.

Артериално налягане

В PARADIGM-HF хипотония и клинично значимо ниско систолно артериално налягане ($<90 \text{ mmHg}$ и спадане спрямо изходното ниво с $>20 \text{ mmHg}$) се съобщават съответно при 17,6% и 4,76% от пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан спрямо 11,9% и 2,67% от пациентите на лечение с еналаприл.

Бъбречно увреждане

В PARADIGM-HF бъбречно увреждане се съобщава при 10,1% от пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан и 11,5% от пациентите на лечение с еналаприл.

Педиатрична популация

В проучването PANORAMA-HF безопасността на сакубитрил/валсартан е оценена в рандомизирано, активно контролирано, 52-седмично проучване при 375 педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност (CH), на възраст 1 месец до <18 години, в сравнение с еналаприл. 215-те пациенти, които са преминали в дългосрочното открито продължение на проучването (PANORAMA-HF OLE), са лекувани за период с медиана 2,5 години, за максимум 4,5 години. Профилът на безопасност, наблюдаван в двете проучвания е подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. Данните за безопасност при пациенти на възраст 1 месец до <1 година са ограничени.

Налични са ограничени данни за безопасността при педиатрични пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане или умерена до тежка степен на бъбречно увреждане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:

България
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има ограничени данни относно предозирането при хора. Прилагането на единична доза 583 mg сакубитрил/617 mg валсартан и многократното прилагане на дози 437 mg сакубитрил/463 mg валсартан (14 дни) са проучени при здрави възрастни доброволци и имат добра поносимост.

Хипотонията е най-вероятният симптом, който може да възникне при предозиране, поради ефектите на сакубитрил/валсартан, свързани с понижаване на артериалното налягане. Необходимо е да се приложи симптоматично лечение.

Малко вероятно е лекарственият продукт да бъде отстранен чрез хемодиализа поради високата степен на свързване с плазмените протеини (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система; ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), други комбинации, АТС код: C09DX04

Механизъм на действие

Сакубитрил/валсартан действа като ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор чрез едновременно инхибиране на неприлизин (неутрална ендопептидаза; NEP) чрез LBQ657, активният метаболит на предлекарството сакубитрил, и блокиране на ангиотензин II тип-1 (AT1) рецептора чрез валсартан. Допълващите се ползи по отношение на сърдечносъдовата система на сакубитрил/валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност се дължат на повишената наличност на пептиди, които се разграждат от неприлизин, като натриуритичен пептид (NP), от LBQ657 и едновременното инхибиране на ефектите на ангиотензин II от валсартан. NP проявяват своите ефекти чрез активиране на мембраносвързани гуанилциклаза сдвоени рецептори, което води до повишена концентрация на вторичния посредник цикличен гуанозин монофосфат (цGMP), което може да доведе до вазодилатация, натриуреза и диуреза, повишена скорост на гломерулна филтрация и бъбречен кръвоток, потискане на освобождаването на ренин и алдостерон, понижаване на симпатиковата активност, антихипертрофични и антифибротични ефекти.

Валсартан инхибира вредните сърдечносъдови и бъбречни ефекти на ангиотензин II като блокира селективно AT1 рецептора и инхибира ангиотензин II-зависимото освобождаване на алдостерон. Така се предотвратява трайното активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата

система, което би довело до вазоконстрикция, задръжка на натрий и вода в бъбреците, активиране на клетъчния растеж и пролиферация и последващо маладаптивно сърдечносъдово ремоделиране.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на сакубитрил/валсартан са оценени при еднократно и многократно прилагане при здрави доброволци и при пациенти със сърдечна недостатъчност и са в съответствие с ефектите от едновременно блокиране на неприлизин и РААС. В 7-дневно контролирано изпитване с валсартан при пациенти с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), прилагането на сакубитрил/валсартан води първоначално до повишаване на натриурезата, повишение на cGMP в урината и намалени плазмени нива на средно-регионалния про-атриален натриуретичен пептид (MR-proANP) и N-терминалния прохормон мозъчен натриуретичен пептид (NT-proBNP) спрямо валсартан. В 21-дневно проучване при пациенти с HFrEF, сакубитрил/валсартан значимо повишава концентрацията на ANP и cGMP в урината и плазмената концентрация на cGMP, и намалява плазмената концентрация на NT-proBNP, алдостерон и ендотелин-1 спрямо изходните стойности. AT1 рецепторът също е блокиран, което се вижда от повишената плазмена ренинова активност и повишената плазмена ренинова концентрация. В проучването PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан понижава нивото на плазмения NT-proBNP и повишава нивото на плазмения BNP и на cGMP в урината спрямо еналаприл. В проучването PANORAMA-HF се наблюдава понижение на NT-proBNP на седмици 4 и 12 при сакубитрил/валсартан (40,2% и 49,8%) и еналаприл (18,0% и 44,9%) спрямо изходното ниво. Нивата на NT-proBNP продължават да се понижават по време на проучването с понижение от 65,1% при сакубитрил/валсартан и 61,6% при еналаприл на седмица 52, спрямо изходното ниво. BNP не е подходящ маркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан, тъй като BNP е неприлизинов субстрат (вж. точка 4.4). NT-proBNP не е неприлизинов субстрат и поради тази причина е по-подходящ биомаркер.

В клинично проучване относно влиянието върху QTc, проведено при здрави доброволци от мъжки пол, прилагането на единични дози сакубитрил/валсартан 194 mg сакубитрил/206 mg валсартан и 583 mg сакубитрил/617 mg валсартан няма ефект върху сърдечната реполяризация.

Неприлизин е един от многото ензими, участващи в клирънса на амилоид- β (A β) от мозъка и цереброспиналната течност (CSF). Прилагането на сакубитрил/валсартан 194 mg сакубитрил/206 mg валсартан веднъж дневно в продължение на две седмици при здрави участници е свързано с повишение на CSF A β 1-38 спрямо плацебо; няма промени в концентрациите на CSF A β 1-40 и 1-42. Клиничната значимост на тази находка е неизвестна (вж. точка 5.3).

Клинична ефикасност и безопасност

Дозите 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg и 97 mg/103 mg в някои публикации се дават като 50 mg, 100 mg или 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, основно проучване фаза 3, е международно, рандомизирано, двойносляпо проучване при 8 442 пациенти, сравняващо сакубитрил/валсартан с еналаприл, приложени при възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA и намалена фракция на изтласкване (левокамерна фракция на изтласкване [ЛКФИ] $\leq 40\%$, коригирана по-късно на $\leq 35\%$), в допълнение към друга терапия за сърдечна недостатъчност. Първичната крайна точка е била съставна - сърдечносъдова (СС) смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (CH). Пациентите със САН <100 mmHg, тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) и тежка степен на чернодробно увреждане са изключени при скрининга и затова не са проучени проспективно.

Преди да бъдат включени в проучването пациентите са лекувани със стандартна терапия, включваща ACE инхибитори/АПБ ($>99\%$), бета блокери (94%), антагонисти на

минералкортикоидите (58%) и диуретици (82%). Медианата на проследяване е била 27 месеца и пациентите са лекувани до 4,3 години.

Пациентите е трябвало да спрат провежданото лечение с АСЕ инхибитор или АРБ, след което да вземат участие във въвеждащ единичнослеп период на проучването, през който да получават еналаприл 10 mg два пъти дневно, последвано от единичнослеп лечение със сакубитрил/валсартан 100 mg два пъти дневно, с повишаване на дозата до 200 mg два пъти дневно (вж. точка 4.8 за преустановяване на лечението през този период). След това пациентите са рандомизирани в двойнослепия период на проучването, през който получават или сакубитрил/валсартан 200 mg, или еналаприл 10 mg два пъти дневно [сакубитрил/валсартан (n=4 209); еналаприл (n=4 233)].

Средната възраст на популацията в проучването е била 64 години, а 19% са били на възраст на и над 75 години. При рандомизацията 70% от пациентите са били клас II по NYHA, 24% са били клас III, а 0,7% са били клас IV. Средната ЛКФИ е била 29%, като 963 (11,4%) пациенти са били с ЛКФИ >35% и ≤40% на изходно ниво.

В групата на сакубитрил/валсартан 76% от пациентите остават на таргетната доза от 200 mg два пъти дневно до края на проучването (средна дневна доза 375 mg). В групата на еналаприл 75% от пациентите остават на таргетната доза 10 mg два пъти дневно до края на проучването (средна дневна доза 18,9 mg).

Сакубитрил/валсартан превъзхожда еналаприл, понижавайки риска от сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност на 21,8% спрямо 26,5% при пациентите, лекувани с еналаприл. Понижението на абсолютния риск е било 4,7% за съставната крайна точка – сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, 3,1% само за сърдечносъдова смърт и 2,8% само за първата хоспитализация поради сърдечна недостатъчност. Понижението на относителния риск е 20% спрямо еналаприл (вж. Таблица 3). Този ефект се наблюдава рано и се задържа през цялата продължителност на проучването (вж. Фигура 1). И двете съставки допринасят за понижението на риска. Внезапна смърт представлява 45% от случаите на сърдечносъдова смърт и намалява с 20% при пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан спрямо пациентите на лечение с еналаприл (коefficient на риск [HR] 0,80, p=0,0082). Недостатъчност на помпената функция представлява 26% от случаите на сърдечносъдова смърт и намалява с 21% при пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан спрямо пациентите на лечение с еналаприл (HR 0,79, p=0,0338).

Намаляването на риска е съответстващо във всички подгрупи, независимо от: пол, възраст, раса, географски район, клас по NYHA (II/III), фракция на изтласкване, бъбречна функция, анамнеза за диабет или хипертония, предшестващо лечение на сърдечна недостатъчност и наличие на предсърдно мъждене.

Сакубитрил/валсартан подобрява преживяемостта, като намалява значимо общата смъртност с 2,8% (сакубитрил/валсартан 17%, еналаприл 19,8%). Понижението на относителния риск е 16% спрямо еналаприл (вж. Таблица 3).

Таблица 3 Терапевтичен ефект по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и общата смъртност при медиана на проследяване 27 месеца

	Сакубитрил /валсартан N=4 187 [#] n (%)	Еналаприл N=4 212 [#] n (%)	Коефициент на риск (95% CI)	Понижение на относителния риск	p-стойност ***
Първична съставна крайна точка, включваща СС смърт и хоспитализации поради сърдечна недостатъчност*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Отделни компоненти на първичната съставна крайна точка					
СС смърт**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Вторична крайна точка					
Обща смъртност	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

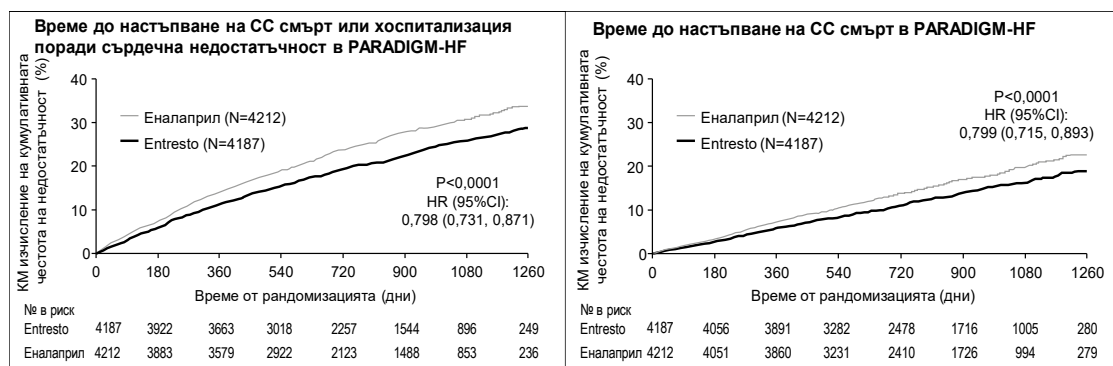
*Първичната крайна точка е дефинирана като време до първото настъпване на събитие – сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност.

**СС смърт включва всички пациенти, които са починали до датата на заключване на базата данни, независимо от предшестващите хоспитализации.

***Едностранна p-стойност

[#]Цялата анализирана популация

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за първичната съставна крайна точка и СС смърт



TITRATION

TITRATION е 12-седмично проучване за безопасност и поносимост, проведено при 538 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA) и систолна дисфункция (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 35\%$), при които не е провеждано лечение с ACE инхибитор или АРБ или са на различна доза ACE инхибитори или АРБ преди да бъдат включени в проучването. Пациентите получават стандартна доза сакубитрил/валсартан 50 mg два пъти дневно и са титрирани възходящо до 100 mg два пъти дневно, а след това до таргетната доза 200 mg два пъти дневно, при 3-седмична или 6-седмична схема.

Повечето пациенти, при които не е било провеждано лечение с ACE инхибитор или АРБ или са били на лечение с ниска доза (еквивалентна на <10 mg еналаприл/ден), са успели да постигнат

и да останат на сакубитрил/валсартан 200 mg при възходящо титриране в продължение на 6 седмици (84,8%) спрямо 3 седмици (73,6%). Общо 76% от пациентите достигат и остават на таргетната доза сакубитрил/валсартан 200 mg два пъти дневно, без да се налага прекъсване на приема или намаляване на дозата в продължение на 12 седмици.

Педиатрична популация

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, проучване фаза 3, е мултинационално, рандомизирано, двойносляпо проучване, сравняващо сакубитрил/валсартан и еналаприл при 375 педиатрични пациенти на възраст 1 месец до <18 години със сърдечна недостатъчност поради системна левокамерна систолна дисфункция (ЛКФИ $\leq 45\%$ или фракция на скъсяване $\leq 22,5\%$). Първичната цел е да се определи дали сакубитрил/валсартан превъзхожда еналаприл при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност в продължение на 52-седмичен период на лечение въз основа на глобална рангова крайна точка. Глобалната рангова първична крайна точка е получена чрез класиране на пациентите (от най-лош към най-добър резултат) въз основа на клинични събития като смърт, започване на механично поддържане на живота, въвеждане в регистър за спешна сърдечна трансплантация, влошаване на сърдечната недостатъчност, измерванията на функционалния капацитет (скорове NYHA/ROSS) и симптомите на сърдечна недостатъчност, съобщавани от пациента (Скала за общо впечатление на пациента (Patient Global Impression Scale, PGIS)). Пациенти със системна дясна камера или единична камера и пациенти с рестриктивна или хипертрофична кардиомиопатия са изключени от проучването. Таргетната поддържаща доза сакубитрил/валсартан е 2,3 mg/kg два пъти дневно при педиатрични пациенти на възраст 1 месец до <1 година и 3,1 mg/kg два пъти дневно при пациенти на възраст 1 до <18 години, с максимална доза 200 mg два пъти дневно. Таргетната поддържаща доза еналаприл е 0,15 mg/kg два пъти дневно при педиатрични пациенти на възраст 1 месец до <1 година и 0,2 mg/kg два пъти дневно при пациенти на възраст 1 до <18 години, с максимална доза 10 mg два пъти дневно.

В проучването 9 пациенти са на възраст 1 месец до <1 година, 61 пациенти са на възраст 1 година до <2 години, 85 пациенти са на възраст 2 до <6 години, а 220 пациенти са на възраст 6 до <18 години. На изходно ниво 15,7% от пациентите са с клас I по NYHA/ROSS, 69,3% са с клас II, 14,4% са с клас III, а 0,5% са с клас IV. Средната ЛКФИ е 32%. Най-честите основни причини за сърдечната недостатъчност са свързани с кардиомиопатия (63,5%). Преди участие в проучването пациентите са лекувани най-често с АСЕ инхибитори/АРБ (93%), бета блокери (70%), алдостеронови антагонисти (70%) и диуретици (84%).

Шансът по Mann-Whitney (Mann-Whitney Odds) за глобалната рангова първична крайна точка е 0,907 (95% CI 0,72, 1,14), числено в полза на сакубитрил/валсартан (вж. Таблица 4).

Сакубитрил/валсартан и еналаприл показват сравними клинично значими подобрения във вторичните крайни точки на класификацията по NYHA/ROSS и промяната в скората PGIS, спрямо изходното ниво. На седмица 52 промените във функционалния клас по NYHA/ROSS спрямо изходното ниво са: подобрение при 37,7% и 34,0%; без промяна при 50,6% и 56,6%; влошаване при 11,7% и 9,4% от пациентите съответно при сакубитрил/валсартан и еналаприл. Аналогично, промените в скората PGIS спрямо изходното ниво са: подобрение при 35,5% и 34,8%; без промяна при 48,0% и 47,5%; влошаване при 16,5% и 17,7% от пациентите съответно при сакубитрил/валсартан и еналаприл. NT-proBNP е съществено понижен спрямо изходното ниво и в двете групи на лечение. Степента на понижението в NT-proBNP при Entresto е подобна на тази, наблюдавана при възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност в PARADIGM-HF. Тъй като сакубитрил/валсартан подобрява резултатите и понижава NT-proBNP в PARADIGM-HF, пониженията в NT-proBNP в съчетание със симптоматичните и функционални подобрения спрямо изходното ниво, наблюдавани в PANORAMA-HF, се считат за разумна основа, за да се направи заключение за клинични ползи при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност. Пациентите на възраст под 1 година са прекалено малко, за да се оцени ефикасността на сакубитрил/валсартан в тази възрастова група.

Таблица 4 Ефект от лечението за глобалната рангова крайна точка в PANORAMA-HF

	Сакубитрил/валсартан N=187	Еналаприл N=188	Ефект от лечението
Глобална рангова първична крайна точка	Вероятност за благоприятен резултат (%)*	Вероятност за благоприятен резултат (%)*	Шанс** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

*Вероятността за благоприятен резултат или вероятността по Mann-Whitney (MWP) за даденото лечение е изчислена въз основа на процента положителни резултати при сравненията по двойки на глобалния рангов скор между пациентите, лекувани със сакубитрил/валсартан спрямо пациентите, лекувани с еналаприл (всеки по-висок скор се брои за един положителен резултат, а всеки равен скор се брои за половин положителен резултат).

**Шансът по Mann-Whitney е изчислен, като изчислената MWP за еналаприл се раздели на изчислената MWP за сакубитрил/валсартан, като шанс <1 е в полза на сакубитрил/валсартан, а >1 е в полза на еналаприл.

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан, съдържащ се в сакубитрил/валсартан, има по-голяма бионаличност, отколкото валсартан в другите таблетни форми, предлагани на пазара; 26 mg, 51 mg и 103 mg валсартан в сакубитрил/валсартан са еквивалентни съответно на 40 mg, 80 mg и 160 mg валсартан в другите таблетни форми, предлагани на пазара.

Възрастна популация

Абсорбция

След перорално приложение сакубитрил/валсартан се разпада на валсартан и предлекарството сакубитрил. Сакубитрил се метаболизира допълнително до активния метаболит LBQ657. Те достигат пикова плазмена концентрация съответно за 2 часа, 1 час и 2 часа. Пероралната абсолютна бионаличност на сакубитрил и валсартан е изчислена съответно на повече от 60% и 23%.

След прилагане на сакубитрил/валсартан два пъти дневно, стационарно състояние на сакубитрил, LBQ657 и валсартан се постига за три дни. В стационарно състояние сакубитрил и валсартан не кумулират значимо, докато LBQ657 кумулира 1,6 пъти. Прилагането с храна няма значимо влияние върху системната експозиция на сакубитрил, LBQ657 и валсартан. Сакубитрил/валсартан може да се прилага със или без храна.

Разпределение

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан се свързват във висока степен с плазмените протеини (94-97%). Въз основа на данни, получени при сравнение на експозицията в плазмата и цереброспиналната течност, LBQ657 преминава през кръвно-мозъчната бариера в незначителна степен (0,28%). Средният привиден обем на разпределение на валсартан и сакубитрил е съответно 75 литра до 103 литра.

Биотрансформация

Сакубитрил се превръща в LBQ657 от карбоксилестерази 1b и 1c; LBQ657 не се метаболизира допълнително в значима степен. Валсартан се метаболизира минимално, като само около 20% от приетата доза се открива като метаболити. Хидроксилен метаболит на валсартан се установява в плазмата в ниска концентрация (<10%).

Тъй като метаболизирането на сакубитрил и валсартан чрез CYP450 ензимите е минимално, не се очаква едновременното прилагане с лекарствени продукти, които повлияват CYP450 ензимите, да оказва влияние върху фармакокинетиката.

In vitro проучвания на метаболизма показват, че потенциалът за лекарствени взаимодействия, базирани на CYP450, е нисък, тъй като има ограничен метаболизъм на сакубитрил/валсартан чрез CYP450 ензимите. Сакубитрил/валсартан не индуцира и не инхибира CYP450 ензимите.

Елиминиране

След перорално прилагане 52-68% от сакубитрил (предимно като LBQ657) и ~13% от валсартан и неговите метаболити се екскретират в урината; 37-48% от сакубитрил (предимно като LBQ657) и 86% от валсартан и неговите метаболити се екскретират във фецеса.

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан се елиминират от плазмата със средно време на полуелиминиране ($T_{1/2}$) съответно приблизително 1,43 часа, 11,48 часа и 9,90 часа.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на сакубитрил, LBQ657 и валсартан е приблизително линейна в рамките на дозовия интервал на сакубитрил/валсартан 24 mg сакубитрил/26 mg валсартан до 97 mg сакубитрил/103 mg валсартан.

Специални популации

Старческа възраст

Експозицията на LBQ657 и валсартан е повишена при пациенти на възраст над 65 години съответно с 42% и 30%, спрямо по-младите индивиди.

Бъбречно увреждане

Наблюдавана е корелация между бъбречната функция и системната експозиция на LBQ657 при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане. Експозицията на LBQ657 при пациенти с умерена степен ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и тежка степен на бъбречно увреждане ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е 1,4 пъти и 2,2 пъти по-висока спрямо тази при пациентите с лека степен на бъбречно увреждане ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), най-голямата група пациенти, включени в PARADIGM-HF. Експозицията на валсартан е подобна при пациентите с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане спрямо пациентите с лека степен на бъбречно увреждане. Не са провеждани проучвания при пациенти на диализа. Независимо от това, тъй като LBQ657 и валсартан се свързват във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да се отстраняват ефективно при диализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане експозицията на сакубитрил се повишава съответно с 1,5 и 3,4 пъти, на LBQ657 се повишава съответно с 1,5 и 1,9 пъти, а на валсартан се повишава съответно с 1,2 и 2,1 пъти, спрямо тази при здрави доброволци. При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане експозицията на свободния LBQ657 е повишена съответно 1,47 и 3,08 пъти, а експозицията на свободния валсартан е повишена съответно 1,09 пъти и 2,20 пъти спрямо здрави доброволци. Сакубитрил/валсартан не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ефекти на пола

Фармакокинетиката на сакубитрил/валсартан (сакубитрил, LBQ657 и валсартан) е подобна при пациентите от мъжки и женски пол.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на сакубитрил/валсартан е оценена при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност на възраст 1 месец до <1 години и 1 година до <18 години и данните показват, че фармакокинетичният профил на сакубитрил/валсартан при педиатрични пациенти и възрастни пациенти е подобен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни (включително проучванията със съставките сакубитрил и валсартан и/или сакубитрил/валсартан) не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и фертилитет.

Фертилитет, размножаване и развитие

Лечението със сакубитрил/валсартан по време на органогенезата води до повишена ембриофетална смъртност при плъхове при дози ≥ 49 mg сакубитрил/51 mg валсартан/kg/ден ($\leq 0,72$ пъти максималната препоръчителна доза при хора [MRHD] въз основа на AUC) и при зайци при дози $\geq 4,9$ mg сакубитрил/5,1 mg валсартан/kg/ден (2 пъти и 0,03 пъти MRHD въз основа на AUC съответно на валсартан и LBQ657). Тератогенен е въз основа на наличието на ниска честота на фетална хидроцефалия, свързана с токсични за майката дози, наблюдавана при зайци, при прилагане на сакубитрил/валсартан с доза $\geq 4,9$ mg сакубитрил/5,1 mg валсартан/kg/ден. Наблюдавани са сърдечносъдови аномалии (предимно кардиомегалия) при фетуси на зайци, при доза, при която не се наблюдава токсичност за майката (1,46 mg сакубитрил/1,54 mg валсартан/kg/ден). Наблюдава се леко повишаване на честотата на две фетални скелетни вариации (деформирани примордиални стернални сегменти, двустранна осификация на примордиалните стернални сегменти) при зайци, при които се прилага сакубитрил/валсартан с доза 4,9 mg сакубитрил/5,1 mg валсартан/kg/ден. Нежеланите ембриофетални ефекти на сакубитрил/валсартан са свързани с ангиотензин рецепторното антагонистично действие (вж. точка 4.6).

Третирането със сакубитрил по време на органогенезата води до ембриофетален леталитет и ембриофетална токсичност (понижена фетална телесна маса и скелетни малформации) при зайци, при дози, свързани с токсичност за майката (500 mg/kg/ден; 5,7 пъти MRHD въз основа на AUC на LBQ657). Наблюдава се леко цялостно забавяне в осификацията при дози > 50 mg/kg/ден. Тази находка не се счита за нежелана. Липсват данни за наблюдавана ембриофетална токсичност или тератогенност при плъхове, третирани със сакубитрил. Ембриофеталното ниво без наблюдаван нежелан ефект (no-observed adverse effect level - NOAEL) при сакубитрил е поне 750 mg/kg/ден при плъхове и 200 mg/kg/ден при зайци (2,2 пъти MRHD въз основа на AUC на LBQ657).

Проучвания за пре- и постнаталното развитие при плъхове, проведени със сакубитрил с високи дози до 750 mg/kg/ден (2,2 пъти MRHD въз основа на AUC) и валсартан при дози до 600 mg/kg/ден (0,86 пъти MRHD въз основа на AUC) показват, че третирането със сакубитрил/валсартан по време на органогенезата, бременността и в периода на лактация може да окаже влияние върху развитието и преживяемостта на малките.

Други предклинични находки

Сакубитрил/валсартан

Ефектите на сакубитрил/валсартан върху концентрацията на амилоид- β в цереброспиналната течност и мозъчната тъкан са оценени при млади (2-4-годишни) дългоопашати макаци, третирани със сакубитрил/валсартан (24 mg сакубитрил/26 mg валсартан/kg/ден) в продължение на две седмици. В това проучване клирънсът на A β от цереброспиналната течност при дългоопашати макаци е намален, повишавайки нивата на A β 1-40, 1-42 и 1-38 в цереброспиналната течност; няма съответстващо повишаване на нивата на A β в мозъка. В двуседмично проучване при хора, със здрави доброволци, не се наблюдава повишаване на A β 1-40 и 1-42 в цереброспиналната течност (вж. точка 5.1). Освен това, в токсикологично проучване при дългоопашати макаци, третирани със сакубитрил/валсартан с доза 146 mg сакубитрил/154 mg валсартан/kg/ден в продължение на 39 седмици, няма данни за наличие на амилоидни плаки в мозъка. Съдържанието на амилоид не е измерено количествено в това проучване.

Сакубитрил

При ювенилни плъхове, третирани със сакубитрил (7 до 70 постнатален ден), се наблюдава намаляване на свързаното с възрастта натрупване на костна маса и удължаване на костите при експозиция приблизително 2 пъти AUC на активния метаболит на сакубитрил LBQ657, въз основа на клиничната доза сакубитрил/валсартан при педиатрични пациенти 3,1 mg/kg два пъти дневно. Механизмът на тези находки при ювенилни плъхове и съответно значението за педиатричната популация при хора, не са известни. Проучване при възрастни плъхове показва само минимален преходен инхибиторен ефект върху костната минерална плътност, но не и върху другите параметри, свързани с растежа на костите, което предполага липса на значим ефект на сакубитрил върху костите при популацията на възрастните пациенти при нормални условия. Независимо от това, не може да се изключи слабо преходно влияние на сакубитрил при ранните стадии на оздравяване на фрактурите при възрастни. Клиничните данни при педиатрични пациенти (проучване PANORAMA-HF) не дават доказателство, че сакубитрил/валсартан оказва влияние върху телесното тегло, ръста, обиколката на главата и честотата на фрактурите. В проучването не е измервана костната плътност. Дългосрочните данни при педиатрични пациенти (PANORAMA-HF OLE) не показват доказателства за нежелани ефекти на сакубитрил/валсартан върху растежа (на костите) или честотата на фрактурите.

Валсартан

При ювенилни плъхове, третирани с валсартан (7 до 70 постнатален ден) с ниски дози от 1 mg/kg/ден водят до трайни, необратими бъбречни промени, включващи тубулна нефропатия (понякога съпроводена от тубулна епителна некроза) и дилатация на легенчето. Тези бъбречни промени представляват очакван агравирани фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II тип 1 блокерите; подобни ефекти се наблюдават, ако плъховете са третирани през първите 13 дни от живота. Този период съвпада с 36 гестационни седмици при хора, като в отделни случаи може да бъде удължен до 44 седмици след зачеването при хора. Функционалното бъбречно съзряване е непрекъснат процес през първата година от живота при хората. Следователно не може да се изключи клинично значение при педиатрични пациенти на възраст под 1 година, въпреки че предклиничните данни не показват съображения, свързани с безопасността, при педиатрични пациенти на възраст над 1 година.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Частично заместена хидроксипропилцелулоза
Кросповидон, тип А
Магнезиев стеарат
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (4000)
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки
Хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (4000)
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки
Хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (4000)
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC блистери.

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Видове опаковки: 14, 20, 28, 56 или 196 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки.

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Видове опаковки: 14, 20, 28, 56, 168 или 196 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 168 (3 опаковки по 56) или 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки.

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Видове опаковки: 14, 20, 28, 56, 168 или 196 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 168 (3 опаковки по 56) или 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки

EU/1/15/1058/001
EU/1/15/1058/008-010
EU/1/15/1058/017-018

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки

EU/1/15/1058/002-004
EU/1/15/1058/011-013
EU/1/15/1058/019-020

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

EU/1/15/1058/005-007
EU/1/15/1058/014-016
EU/1/15/1058/021-022

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2015 г.
Дата на последно подновяване: 25 юни 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02 май 2025 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.