

Το παρόν έγγραφο αποτελεί τις εγκεκριμένες πληροφορίες προϊόντος για το Entresto, ενώ επισημαίνονται οι αλλαγές που επήλθαν στις πληροφορίες προϊόντος σε συνέχεια της προηγούμενης διαδικασίας (EMA/VR/0000244315).

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 24,3 mg σακουμπιτρίλης και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 48,6 mg σακουμπιτρίλης και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των περιέχει 97,2 mg σακουμπιτρίλης και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Βιολετί-λευκό, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «LZ» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υποκίτρινο, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L1» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοικτό ροζ, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L11» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 15,1 mm x 6,0 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρδιακή ανεπάρκεια ενηλίκων

Το Entresto ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για την θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική καρδιακή ανεπάρκεια

Το Entresto ενδείκνυται σε παιδιά κι εφήβους ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα για τη θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Γενικές εκτιμήσεις

Το Entresto δεν πρέπει να συγχωρηγείται με αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ή άλλο ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (ARB). Λόγω του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά την ταυτόχρονη χρήση με αναστολέα ΜΕΑ, η χορήγηση δεν πρέπει να ξεκινάει για τουλάχιστον 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στο Entresto είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία (βλ. παράγραφο 5.2).

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Entresto, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα.

Καρδιακή ανεπάρκεια ενηλίκων

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Entresto είναι ένα δισκίο των 49 mg/51 mg δύο φορές την ημέρα, εκτός από τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω. Η δόση θα πρέπει να διπλασιάζεται κάθε 2-4 εβδομάδες έως ότου να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση των 97 mg/103 mg δύο φορές την ημέρα, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ζητήματα ανοχής (συστολική αρτηριακή πίεση [SBP] ≤ 95 mmHg, συμπτωματική υπόταση, υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία), συνιστάται προσαρμογή των συγχωρηγούμενων φαρμάκων, προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Entresto (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην μελέτη PARADIGM-HF, το Entresto χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας, στην θέση ενός αναστολέα ΜΕΑ ή άλλου ARB (βλ. παράγραφο 5.1). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αναστολέα ΜΕΑ ή ARB ή λαμβάνουν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε χαμηλές δόσεις, συνεπώς για αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αρχική δόση 24 mg/26 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα και αργή τιτλοποίηση δόσης (να διπλασιάζεται κάθε 3-4 εβδομάδες) (βλ. 'TITRATION' στην παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου στον ορό $>5,4$ mmol/l ή με SBP <100 mmHg (βλ. παράγραφο 4.4). Η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με SBP ≥ 100 έως 110 mmHg.

Παιδιατρική καρδιακή ανεπάρκεια

Ο Πίνακας 1 δείχνει τη συνιστώμενη δόση για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Η συνιστώμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Η δόση πρέπει να αυξάνεται κάθε 2-4 εβδομάδες έως ότου να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση στόχος ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Entresto δεν είναι κατάλληλα για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg. Τα κοκκία Entresto είναι διαθέσιμα για αυτούς τους ασθενείς.

Πίνακας 1 Συνιστώμενη δόση τιτλοδότησης

Βάρος ασθενούς	Να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως			
	Μισή αρχική δόση*	Αρχική δόση	Ενδιάμεση δόση	Επιθυμητή δόση στόχος
Παιδιατρικοί ασθενείς κάτω από 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Παιδιατρικοί ασθενείς τουλάχιστον 40 kg, λιγότερο από 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Παιδιατρικοί ασθενείς τουλάχιστον 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Η μισή αρχική δόση συνιστάται σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αναστολέα MEA ή ARB ή λάμβαναν χαμηλές δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, ασθενείς που έχουν νεφρική δυσλειτουργία (Estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) και ασθενείς που έχουν μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. ειδικούς πληθυσμούς).

*0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg και 3,1 mg/kg αναφέρονται στο συνδυασμό ποσότητας σακουμπιτρίλης και βαλσαρτάνης και πρέπει να δίνονται χρησιμοποιώντας κοκκία.

Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αναστολέα MEA ή ARB ή λαμβάνουν χαμηλές δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, συνιστάται η μισή αρχική δόση. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν από 40 kg μέχρι λιγότερα από 50 kg, συνιστάται αρχική δόση 0,8 mg/kg δύο φορές την ημέρα (ως κοκκία). Μετά την έναρξη, η δόση πρέπει να αυξάνεται στη συνήθη αρχική δόση ακολουθώντας τη συνιστώμενη δόση τιτλοδότησης στον Πίνακα 1 και να προσαρμόζεται κάθε 3-4 εβδομάδες.

Για παράδειγμα, ένας παιδιατρικός ασθενής που ζυγίζει 25 kg ο οποίος προηγουμένως δεν λάμβανε κάποιον αναστολέα MEA θα πρέπει να αρχίζει με τη μισή συνήθη αρχική δόση, η οποία αντιστοιχεί σε 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) δύο φορές ημερησίως, ως κοκκία. Μετά από στρογγυλοποίηση στον κοντινότερο αριθμό ολόκληρων καψακίων, αυτή αντιστοιχεί σε 2 καψάκια των 6 mg/6 mg σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δύο φορές ημερησίως.

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με επίπεδα καλίου ορού >5,3 mmol/l ή με SBP <5^ο εκατοστημόριου για την ηλικία του ασθενούς. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν προβλήματα ανεκτικότητας (SBP <5^ο εκατοστημόριου για την ηλικία του ασθενούς, συμπτωματική υπόταση, υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία), συνιστάται προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, προσωρινή μείωση-τιτλοδότησης ή διακοπή του Entresto (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η δόση πρέπει να είναι σύμφωνη με την νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία.

Η μισή αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Καθώς η εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (βλ. παράγραφο 5.1) το

Entresto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και συνιστάται η μισή αρχική δόση. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ζυγίζουν από 40 kg μέχρι λιγότερα από 50 kg, συνιστάται η αρχική δόση των 0,8 mg/kg δύο φορές ημερησίως (λαμβάνομενης ως κοκκία). Μετά την έναρξη, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται μετά την τιτλοποίηση της συνιστώμενης δόσης κάθε 2-4 εβδομάδες.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η χρήση του Entresto δεν συνιστάται.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη χορήγηση του Entresto σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh).

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)/αλανίνη αμινοτρανσφεράση (ALT) επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Το Entresto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η μισή αρχική δόση συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2). Σε παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν από 40 kg έως λιγότερα από 50 kg, συνιστάται η αρχική δόση των 0,8 mg/kg δύο φορές ημερησίως (να λαμβάνεται ως κοκκία). Μετά την έναρξη, η δόση πρέπει να αυξάνεται μετά την τιτλοποίηση της συνιστώμενης δόσης κάθε 2-4 εβδομάδες.

Το Entresto αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Entresto σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Entresto μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό. Δεν συνιστάται η διάσπαση ή η σύνθλιψη των δισκίων.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς MEA (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Το Entresto δεν πρέπει να χορηγείται για 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MEA.
- Γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή θεραπεία ARB (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλίσκινενη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.2).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

- Ο συνδυασμός σακουμιπριλίνης/βαλσαρτάνης με αναστολέα MEA αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση σακουμιπριλίνης/βαλσαρτάνης δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας

δόσης της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ. Εάν η θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη διακοπεί, η θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ δεν πρέπει να ξεκινήσει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).

- Ο συνδυασμός σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλισκιρένη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Ο συνδυασμός σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).
- Το Entresto περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Υπόταση

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει μέχρι το SBP να είναι ≥ 100 mmHg για τους ενήλικες ασθενείς ή $\geq 5^{\circ}$ εκατοστημόριο SBP για την ηλικία του παιδιατρικού πληθυσμού. Οι ασθενείς με SBP κάτω από αυτές τις τιμές δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Περιπτώσεις συμπτωματικής υπότασης έχουν αναφερθεί σε ενήλικες ασθενείς που χορηγήθηκε σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8), ειδικά σε ασθενείς ≥ 65 ετών, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς με μειωμένο SBP (<112 mmHg). Κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης, η πίεση του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, συνιστάται προσωρινή καθοδική τιτλοδότησης ή διακοπή της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των διουρητικών, των συγχωρηγούμενων αντιυπερτασικών και η θεραπεία των υπόλοιπων αιτιών της υπότασης (π.χ., υποογκαιμία). Συμπτωματική υπόταση είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί εάν ο ασθενής παρουσιάζει υποογκαιμία, π.χ., από θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα περιορισμένη σε αλάτι, διάρροια ή έμετο. Η υπονατριαιμία και/ή η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη, ωστόσο, μία τέτοια διορθωτική ενέργεια θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης υπερφόρτωσης του όγκου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία υπάρχει περισσότερος κίνδυνος να εμφανισθεί υπόταση (βλ. παράγραφο 4.2). Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένη (εκτιμώμενος GFR <30 ml/min/1,73m²) και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπότασης (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη δεν συνιστάται.

Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας

Η χρήση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με την αφυδάτωση ή την παράλληλη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμακευτικών προϊόντων (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καθοδική τιτλοποίηση σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

Υπερκαλιαιμία

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου του ορού >5,4 mmol/l σε ενήλικες ασθενείς και >5,3 mmol/l σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η χρήση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, ωστόσο υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να εμφανισθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδη

διαβήτη ή υποαλδοστερονισμό ή σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο ή με αλατοκορτικοειδής ανταγωνιστές (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία συνιστάται η προσαρμογή των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, ή προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Entresto. Αν τα επίπεδα του καλίου του ορού είναι $>5,4$ mmol/l η διακοπή θα πρέπει να εξετασθεί.

Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη. Σε περίπτωση εμφάνισης αγγειοοιδήματος, η σακουμπιτρίλη /βαλσαρτάνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση έως την πλήρη και μόνιμη υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων. Δεν πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένου αγγειοοιδήματος όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παρόλο που η χορήγηση αντιισταμινικών έχει φανεί χρήσιμη στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Το σχετιζόμενο με οίδημα του λάρυγγα αγγειοοίδημα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Όπου υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της επιγλωττίδας ή του λάρυγγα με πιθανότητα πρόκλησης απόφραξης των αεραγωγών, θα πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη θεραπεία, π.χ., χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) και/ή να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση ανοικτών αεραγωγών.

Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειοοιδήματος δεν μελετήθηκαν. Καθώς ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος, συνιστάται προσοχή όταν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς MEA ή θεραπεία με ARB ή κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι μαύροι ασθενείς έχουν αυξημένη προδιάθεση στην ανάπτυξη αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχει αναφερθεί εντερικό αγγειοοίδημα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εν λόγω ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Σε περίπτωση διάγνωσης εντερικού αγγειοοιδήματος, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρίας στο αίμα και κρεατινίνης στον ορό σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας και συνιστάται παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά New York Heart Association (NYHA)

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτό τον πληθυσμό.

B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP)

Το BNP δεν είναι κατάλληλος βιοδείκτης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη επειδή είναι υπόστρωμα νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 5.1)

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β κατά Child-Pugh) ή με AST/ALT επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ψυχιατρικές διαταραχές

Ψυχιατρικά συμβάντα όπως ψευδαισθήσεις, παράνοια και διαταραχές του ύπνου, στο πλαίσιο ψυχωτικών συμβάντων, έχουν συσχετιστεί με τη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει τέτοια συμβάντα, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 97 mg/103 mg δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αντένδειξη

Αναστολείς MEA

Η ταυτόχρονη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολείς MEA αντενδείκνυται, καθώς η ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης (NEP) και του MEA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοιδήματος. Η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα MEA. Η θεραπεία με αναστολέα MEA δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Αλίσκιρένη

Η ταυτόχρονη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχρόνηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλίσκιρένη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αλίσκιρένη ενδεχομένως να σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αλληλεπιδράσεις που έχουν ως αποτέλεσμα να μην συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις που χρειάζονται πρόληψη

OATP1B1 και OATP1B3 υποστρώματα π.χ. στατίνες

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η σακουμπιτρίλη αναστέλλει τους μεταφορείς OATP1B1 και OATP1B3. Επομένως, το Entresto μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων των OATP1B1 και OATP1B3 όπως οι στατίνες. Η συγχρόνηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αύξησε την C_{max} της ατορβαστατίνης και των μεταβολιτών της έως και 2 φορές και την AUC έως και 1,3 φορές. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχρόνηση της

σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με στατίνες. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και Entresto.

Σιλδεναφίλη ή άλλος αναστολέας PDE-5

Η συγχορήγηση μιας δόσης σιλδεναφίλης και σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε σταθερή δόση σε ασθενείς με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης μεμονωμένα. Επομένως, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της σιλδεναφίλης ή άλλου αναστολέα PDE-5 σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

Κάλιο

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (τριαμετένη, αμιλορίδη), ανταγωνιστών μεταλλοκορτικοειδών (π.χ., σπιρονολακτόνη, επλερενόνη), συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλους παράγοντες (όπως η ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των επιπέδων του καλίου στον ορό και σε αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου στον ορό εάν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη συγχορηγείται με αυτούς τους παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, τους ασθενείς με υποογκαιμία (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά) ή στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η ταυτόχρονη χρήση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας σε ασθενείς που χορηγείται η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και ταυτόχρονα λαμβάνουν ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του MEA ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II συμπεριλαμβανομένων των secubitril/βαλσαρτάνης. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό. Εάν χρησιμοποιείται και διουρητικό, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας λόγω του λιθίου μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Φουροσεμίδα

Η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με φουροσεμίδα δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αλλά υπήρξε μείωση στην C_{max} και AUC της φουροσεμίδης κατά 50% και 28% αντίστοιχα. Παρόλο που δεν υπήρξε καμία σχετική μεταβολή του όγκου των ούρων, η απέκκριση του νατρίου μειώθηκε μετά από 4 ώρες και 24 ώρες συγχορήγησης. Η μέση ημερήσια δόση της φουροσεμίδης ήταν αμετάβλητη από την έναρξη μέχρι τη λήξη της μελέτης PARADIGM-HF στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

Νιτρικά, π.χ. νιτρογλυκερίνη

Δεν υπήρχε καμία αλληλεπίδραση μεταξύ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και της ενδοφλέβιας χορήγησης της νιτρογλυκερίνης σε σχέση με την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Συγχορήγηση της νιτρογλυκερίνης και της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σχετίστηκε με μια διαφορά θεραπείας 5 bpm στον καρδιακό ρυθμό σε σύγκριση με τη χορήγηση της νιτρογλυκερίνης μόνο. Παρόμοια επίδραση στον καρδιακό ρυθμό μπορεί να παρουσιασθεί όταν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη συγχορηγείται με υπογλώσσια, στοματική ή διαδερμική χρήση νιτρικών. Γενικά δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας.

OATP και MRP2 μεταφορείς

Ο ενεργός μεταβολίτης της σακουμπιτρίλης (LBQ657) και της βαλσαρτάνης είναι υποστρώματα των OATP1B1, OATP1B3, OAT1 και OAT3. Η βαλσαρτάνη είναι επίσης υπόστρωμα του MRP2. Επομένως, η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολείς των OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (π.χ., ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη), OAT1 (π.χ., τενοφοβίρη, σιδοφοβίρη) ή του

MRP2 (π.χ., ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση του LBQ657 ή τη βαλσαρτάνη. Η κατάλληλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά την έναρξη ή την ολοκλήρωση ταυτόχρονης θεραπείας με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

Μεταφορμίνη

Η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με την μεταφορμίνη μείωσε 23% τις C_{max} και AUC της μεταφορμίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Ως εκ τούτου, η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ασθενείς που λαμβάνουν μεταφορμίνη.

Μη σημαντική αλληλεπίδραση

Μη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε κατά τη συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με διγοξίνη, βαρφαρίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, ομεπραζόλη, καρβεδιλόλη ή με το συνδυασμό λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Βαλσαρτάνη

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι τεκμηριωμένες. Όμως μια μικρή αύξηση ρίσκου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Καθώς δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία του κινδύνου με ARBs, υπάρχει το ενδεχόμενο να επικρατεί ένας παρόμοιος κίνδυνος και σε αυτή την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν θεωρείται αναγκαία η θεραπεία με ARB, οι ασθενείς με προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να μεταφερθούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αναγνωρισμένο προφίλ ασφάλειας σε χρήση κατά την διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ARBs θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και, αν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί. Η έκθεση σε θεραπεία ARB κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία).

Αν υπάρχει έκθεση σε ARBs από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ARBs θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Σακουμπιτρίλη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση της σακουμπιτρίλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η σακουμπιτρίλη και ο ενεργός μεταβολίτης της LBQ657 απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες με μια εκτιμώμενη σχετική δόση στο βρέφος 0,01% για τη σακουμπιτρίλη και 0,46% για τον ενεργό μεταβολίτη LBQ657 όταν χορηγούνται σε γυναίκες που θηλάζουν σε δόση 24 mg/26 mg σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, δύο

φορές ημερησίως. Στα ίδια δεδομένα, η βαλσαρτάνη ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στα νεογνήνητα/βρέφη. Λόγω του πιθανού κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνήνητα/βρέφη, το Entresto δεν συνιστάται σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Δεν καταδείχθηκε δυσλειτουργία στις μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί μερικές φορές να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν υπόταση (17,6%), υπερκαλιαιμία (11,6%) και νεφρική δυσλειτουργία (10,1%) (βλ. παράγραφο 4.4). Αγγειοοίδημα αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (0,5%) (βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν καταταχθεί ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και στην συνέχεια σύμφωνα στην συχνότητα, με τις συχνότερες να αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/10.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Προτιμώμενος όρος	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερκαλιαιμία*	Πολύ συχνές
	Υποκαλιαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπονατρία	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψευδαισθήσεις**	Σπάνιες
	Διαταραχές του ύπνου	Σπάνιες
	Παράνοια	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Συγκοπή	Συχνές
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές
	Μυόκλονος	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Τλιγγος	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση*	Πολύ συχνές
	Ορθοστατική υπόταση	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Εντερικό αγγειοίδημα	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Αγγειοίδημα*	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική δυσλειτουργία*	Πολύ συχνές
	Νεφρική ανεπάρκεια (νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια)	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Συχνές
	Εξασθένηση	Συχνές

*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

**Συμπεριλαμβανομένων των ακουστικών και οπτικών ψευδαισθήσεων

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αγγειοοίδημα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα. Στην μελέτη PARADIGM-HF, το αγγειοοίδημα σημειώθηκε στο 0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, σε σύγκριση με το 0,2% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη. Μεγαλύτερα ποσοστά αγγειοοιδήματος παρουσιάστηκαν σε μαύρους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (2,4%) και εναλαπρίλης (0,5%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερκαλιαιμία και κάλιο ορού

Στην μελέτη PARADIGM-HF, επίπεδα $>5,4$ mmol/l υπερκαλιαιμίας και καλίου ορού έχουν αναφερθεί στο 11,6% και 19,7% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και 14,0% και 21,1% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

Πίεση Αίματος

Στην μελέτη PARADIGM-HF, υπόταση και κλινικά χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (<90 mmHg και μείωση από την γραμμή αναφοράς >20 mmHg) αναφέρθηκαν σε 17,6% και 4,76% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με 11,9% και 2,67% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στην μελέτη PARADIGM-HF, η νεφρική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί σε 10,1% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και 11,5% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην μελέτη PANORAMA-HF, η ασφάλεια της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, 52 εβδομάδων μελέτη 375 παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) ηλικίας από 1 μηνός έως <18 ετών σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Οι 215 ασθενείς που μεταφέρθηκαν στη μακροπρόθεσμη ανοιχτή μελέτη επέκτασης (PANORAMA-HF OLE) έλαβαν θεραπεία για διάμεσο χρονικό διάστημα 2,5 χρόνια, έως και 4,5 χρόνια. Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε και στις δύο μελέτες ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς. Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς από 1 μηνός έως <1 έτους ήταν περιορισμένα.

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές μελετήθηκαν μία εφάπαξ δόση των 583 mg σακουμπιτρίλης/617 mg βαλσαρτάνης και πολλαπλές δόσεις των 437 mg σακουμπιτρίλης/463 mg βαλσαρτάνης (14 ημέρες) και ήταν καλά ανεκτές.

Η υπόταση αποτελεί το πιο πιθανό σύμπτωμα υπερδοσολογίας λόγω της δράσης μείωσης της αρτηριακής πίεσης της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνη. Θα πρέπει να παρέχεται συμπτωματική θεραπεία.

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση λόγω της υψηλής σύνδεσης του με πρωτεΐνες (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs), άλλοι συνδυασμοί, κωδικός ATC: C09DX04

Μηχανισμός δράσης

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διαθέτει τον μηχανισμό δράσης του αναστολέα της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης αναστέλλοντας ταυτόχρονα τη νεπριλυσίνη (συνδότης ενδοπεπτιδάση, NEP) μέσω του LBQ657, τον ενεργό μεταβολίτη του προφαρμάκου σακουμπιτρίλης και τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου-1 (AT1) μέσω της βαλσαρτάνης. Τα συμπληρωματικά καρδιαγγειακά οφέλη της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στην ενίσχυση των πεπτιδίων που αποικοδομούνται από τη νεπριλυσίνη, όπως τα νατριουρητικά πεπτιδικά (NP), από το LBQ657 και την ταυτόχρονη αναστολή των επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II από τη βαλσαρτάνη. Τα NP ασκούν τις δράσεις τους με την ενεργοποίηση των συνδεδεμένων στη μεμβράνη υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με γουανυλικές κυκλάσες, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις το δεύτερου αγγελιοφόρου, της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στην αγγειοδιαστολή, τη νατριούρηση και τη διούρηση, την αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής αιματικής ροής, την αναστολή της απελευθέρωσης ρενίνης και αλδοστερόνης, τη μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας, καθώς και τις αντι-υπερτροφικές και αντι-ινώδεις επιδράσεις.

Η βαλσαρτάνη αναστέλλει τις βλαβερές καρδιαγγειακές και νεφρικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II μέσω του εκλεκτικού αποκλεισμού του υποδοχέα AT1 και αναστέλλει επίσης την εξαρτώμενη από την αγγειοτενσίνη II απελευθέρωση της αλδοστερόνης. Αυτό αποτρέπει την παρατεταμένη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οδηγεί σε αγγειοσυστολή, κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς και κατακράτηση υγρών, ενεργοποίηση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού και επακόλουθη δυσπροσαρμοστική καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων σε υγιή άτομα και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και είναι σε συμφωνία με την ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης και τον αποκλεισμό του RAAS. Σε μία ελεγχόμενη με βαλσαρτάνη μελέτη διάρκειας 7 ημερών σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης οδήγησε σε αρχική αύξηση της νατριούρησης, αύξηση της cGMP στα ούρα και μειωμένα επίπεδα του μέσου περιφερειακού προ-

κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP) και του αμινοτελικού άκρου του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, NT-proBNP) σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη. Σε μία μελέτη διάρκειας 21 ημερών σε ασθενείς με HFrEF, η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αύξησε σημαντικά το ANP και τη cGMP στα ούρα και τη cGMP στο πλάσμα και μείωσε το NT-proBNP, την αλδοστερόνη και την ενδοθηλίνη-1 στο πλάσμα σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Ο AT1 υποδοχέας έχει επίσης αποκλειστεί όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη δράση της ρενίνης στο πλάσμα και τις συγκεντρώσεις της ρενίνης στο πλάσμα. Στη μελέτη PARADIGM-HF η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη μείωσε το NT-proBNP στο πλάσμα και αύξησε το BNP στο πλάσμα και τη cGMP στα ούρα σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Στην μελέτη PANORAMA-HF, μια μείωση στο NT-proBNP παρατηρήθηκε στις εβδομάδες 4 και 12 για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (40,2% και 49,8%) και για την εναλαπρίλη (18,0% και 44,9%) σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Τα επίπεδα NT-proBNP συνέχισαν να μειώνονται κατά τη διάρκεια της μελέτης με μείωση 65,1% για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και 61,6% για την εναλαπρίλη την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Το BNP δεν αποτελεί κατάλληλο βιολογικό δείκτη για την παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζονται με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη επειδή είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Το NT-proBNP δεν είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης και ως εκ τούτου αποτελεί ένα πιο κατάλληλο βιολογικό δείκτη.

Σε μία ενδελεχή κλινική μελέτη του QTc σε υγιείς άνδρες εθελοντές, οι εφάπαξ δόσεις των σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 194 mg σακουμπιτρίλη/206 mg βαλσαρτάνη και 583 mg σακουμπιτρίλη/617 mg βαλσαρτάνη δεν είχαν καμία επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση.

Η νεπριλυσίνη είναι ένα από τα πολλά ένζυμα που συμμετέχουν στην κάθαρση του β-αμυλοειδούς (Αβ) από τον εγκέφαλο και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Η άπαξ ημερησίως χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης 194 mg σακουμπιτρίλη/206 mg βαλσαρτάνη για δύο εβδομάδες σε υγιείς εθελοντές συσχετίστηκε με αύξηση του Αβ1-38 στο ENY σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές των συγκεντρώσεων των Αβ1-40 και 1-42 στο ENY. Η κλινική σημαντικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι δυνάμεις 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg και 97 mg/103 mg αναφέρονται σε ορισμένα δημοσιεύματα ως 50, 100 ή 200 mg.

PARADIGM-HF

Η PARADIGM-HF, η πιλοτική φάσης 3 μελέτη, ήταν μία πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 8.442 ασθενών στην οποία συγκρίθηκε τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη με την εναλαπρίλη. Και τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κατηγορίας II-IV κατά NYHA και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [LVEF] $\leq 40\%$, τροποποιήθηκε αργότερα σε $\leq 35\%$) επιπρόσθετα σε άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου καρδιαγγειακής (ΚΑ) αιτιολογίας ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Οι ασθενείς με SBP < 100 mmHg, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αποκλείστηκαν κατά τη διαλογή και ως εκ τούτου δεν μελετήθηκαν.

Πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με καλά καθιερωμένη θεραπευτική φροντίδα που περιελάμβανε αναστολείς MEA/ARB ($> 99\%$), βήτα αποκλειστές (94%), ανταγωνιστές μεταλλοκορτικοειδών (58%) και διουρητικά (82%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 27 μήνες και οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν για έως 4,3 έτη.

Οι ασθενείς έπρεπε να διακόψουν την υπάρχουσα θεραπεία με αναστολέα MEA ή με ARB και να ενταχθούν σε μία διαδοχική, μονά τυφλή προκαταρκτική περίοδο κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη 10 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, ακολουθούμενη από μία μονά τυφλή θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 100 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα, η δόση του οποίου αυξήθηκε σε 200 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8 για διακοπή κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου). Εν συνεχεία, τυχαιοποιήθηκαν στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης,

κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 200 mg ή εναλαπρίλη 10 mg δύο φορές την ημέρα [σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (n=4.209), εναλαπρίλη (n=4.233)].

Η μέση ηλικία του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν 64 έτη και το 19% ήταν ηλικίας 75 ετών ή άνω. Κατά την τυχαιοποίηση το 70% των ασθενών ήταν κατηγορίας II κατά NYHA, το 24% ήταν κατηγορίας III και το 0,7% ήταν κατηγορίας IV. Το μέσο LVEF ήταν 29% και 963 (11,4%) ασθενείς με αρχικό LVEF >35% και ≤40%.

Στην ομάδα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης το 76% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 375 mg). Στην ομάδα της εναλαπρίλης το 75% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 18,9 mg).

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν ανώτερη από την εναλαπρίλη, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 21,8% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν 26,5% εναλαπρίλη. Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 4,7% συνολικά για τον θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, 3,1% για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας μόνο και 2,8% για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μόνο. Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 20% έναντι της εναλαπρίλης (βλ. Πίνακα 3). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε νωρίς και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (βλ. Εικόνα 1). Και τα δυο στοιχεία συνέλαβαν στην μείωση του κινδύνου. Ο αιφνίδιος θάνατος αντιστοιχούσε στο 45% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 20% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (hazard ratio [HR] 0,80, p=0,0082). Η ανεπάρκεια της αντλίας αντιστοιχούσε στο 26% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 21% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (HR 0,79, p=0,0338).

Αυτή η μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες συμπεριλαμβανομένων των εξής: φύλο, ηλικία, φυλή, γεωγραφική περιοχή, κατηγορία (II/III) κατά NYHA, κλάσμα εξώθησης, νεφρική λειτουργία, ιστορικό διαβήτη ή υπέρτασης, προηγούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση καρδιακής ανεπάρκειας και κολπική μαρμαρυγή.

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη βελτίωσε την επιβίωση με σημαντική μείωση στη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά 2,8% (σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 17%, εναλαπρίλη 19,8%). Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 16% σε σύγκριση με την εναλαπρίλη (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3 Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις συνιστώσες τους και τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά την διάμεση παρακολούθηση των 27 μηνών

	Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη N=4.187 [#] n (%)	Εναλαπρίλη N=4.212 [#] n (%)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Σχετική μείωση κινδύνου	τιμή p ***
Κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας και νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Επιμέρους συνιστώσες του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου					
Θάνατος ΚΑ αιτιολογίας**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Πρώτη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο					
Θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

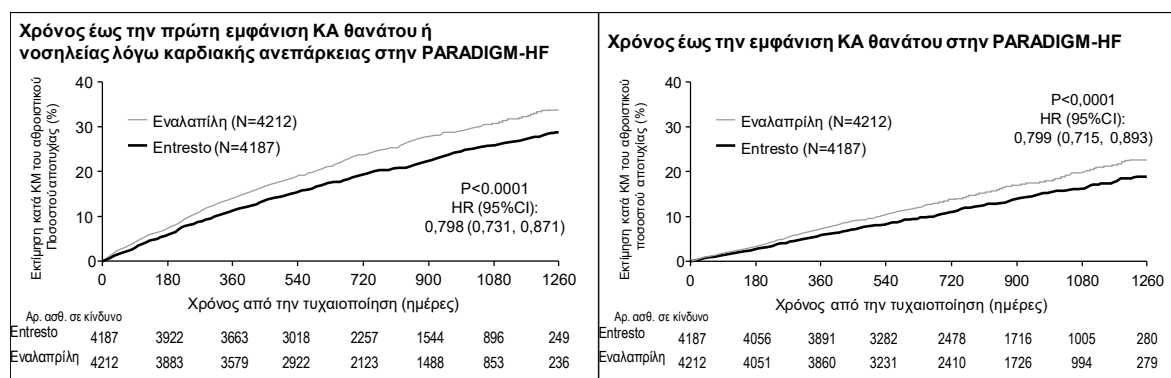
*Το κύριο καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως ο χρόνος εμφάνισης του πρώτου θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας..

**Ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας συμπεριλαμβάνει όλους τους ασθενείς που κατέληξαν έως την ημερομηνία περικοπής ανεξάρτητα από προηγούμενη νοσηλεία.

***Μονόπλευρη τιμή p

[#] Ομάδα πλήρους ανάλυσης

Εικόνα 1 Καμπύλες Kaplan-Meier για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο και τη συνιστώσα που είναι ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας



TITRATION

Η TITRATION ήταν μία μελέτη ασφάλειας και ανοχής διάρκειας 12 εβδομάδων που διεξήχθη σε 538 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία II–IV κατά NYHA) και συστολική δυσλειτουργία (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ≤35%) οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα MEA ή με θεραπεία ARB ή λάμβαναν διάφορες δόσεις αναστολέων MEA ή ARB πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης των 50 mg δύο φορές την ημέρα η οποία τιτλοποιήθηκε προς τα επάνω σε 100 mg δύο φορές την ημέρα

και εν συνεχεία έλαβαν την επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα, με δοσολογικό σχήμα 3 ή 6 εβδομάδων.

Περισσότεροι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή ARB ή λάμβαναν θεραπεία χαμηλής δόσης (που ισοδυναμεί με <10 mg εναλαπρίλη/ημέρα) πέτυχαν και διατήρησαν τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 200 mg μετά από τιτλοποίηση της δόσης σε διάστημα 6 εβδομάδων (84,8%) έναντι των 3 εβδομάδων (73,6%). Συνολικά, το 76% των ασθενών πέτυχαν και διατήρησαν την επιθυμητή δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης 200 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς καμία διακοπή ή τιτλοποίηση της δόσης προς τα κάτω για διάστημα 12 εβδομάδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

PANORAMA-HF

Η PANORAMA-HF, μια μελέτη φάσης 3, ήταν μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σύγκρισης της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και εναλαπρίλης σε 375 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <18 ετών με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω συστηματικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVEF $\leq$ 45% ή κλασματική σύμπτυξη $\leq$ 22,5%). Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να προσδιοριστεί εάν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν ανώτερο της εναλαπρίλης σε παιδιατρικούς HF ασθενείς σε μια θεραπεία διάρκειας 52-εβδομάδων με βάση ένα συνολικό καταληκτικό σημείο κατάταξης. Το αρχικό καταληκτικό σημείο της παγκόσμιας κατάταξης προέκυψε από την κατάταξη των ασθενών (από το χειρότερο έως το καλύτερο αποτέλεσμα) με βάση κλινικά συμβάντα όπως ο θάνατος, η έναρξη της μηχανικής υποστήριξης ζωής, καταχώρηση για επείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, μετρήσεις λειτουργικής ικανότητας (βαθμολογίες NYHA/ROSS), και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν από ασθενή (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Ασθενείς με συστηματική δεξιά κοιλία ή μονή κοιλία και ασθενείς με περιοριστική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η δόση στόχος συντήρησης της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ήταν 2,3 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και 3,1 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας από 1 έτους έως <18 ετών με μέγιστη δόση 200 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση στόχος συντήρησης για την εναλαπρίλη ήταν 0,15 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και 0,2 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας από 1 έτους έως <18 ετών με μέγιστη δόση 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Στη μελέτη 9 ασθενείς ήταν ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους, 61 ασθενείς ήταν ηλικίας από 1 έτους έως <2 ετών, 85 ασθενείς ήταν ηλικίας από 2 έως <6 ετών και 220 ασθενείς ήταν ηλικίας από 6 έως <18 ετών. Κατά την έναρξη, 15,7% των ασθενών ήταν NYHA/ROSS κατηγορίας I, 69,3% ήταν κατηγορίας II, 14,4% ήταν κατηγορίας III και 0,5% ήταν κατηγορίας IV. Το μέσο LVEF ήταν 32%. Οι πιο κοινές υποκείμενες αιτίες της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν οι σχετιζόμενες με την καρδιομυοπάθεια (63,5%). Πριν τη συμμετοχή στη μελέτη, οι ασθενείς λάμβαναν πιο συχνά αναστολείς ACE/ARBs (93%), β-αποκλειστές (70%), ανταγωνιστές αλδοστερόνης (70%), και διουρητικά (84%).

Οι Πιθανότητες Mann-Whitney του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου της παγκόσμιας κατάταξης ήταν 0,907 (95% CI 0,72, 1,14), αριθμητικά υπέρ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. Πίνακα 4). Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και η εναλαπρίλη έδειξαν συγκρίσιμες κλινικά σχετικές βελτιώσεις στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της κατηγορίας NYHA/ROSS και στη μεταβολή της βαθμολογίας PGIS σε σύγκριση με την έναρξη. Την εβδομάδα 52, οι μεταβολές της λειτουργικής κατηγορίας NYHA/ROSS από την έναρξη ήταν: βελτιωμένες στο 37,7% και 34,0%, αμετάβλητες στο 50,6% και 56,6%, χειρότερες στο 11,7% και 9,4% των ασθενών για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και την εναλαπρίλη αντίστοιχα. Παρόμοια, οι μεταβολές στη βαθμολογία PGIS από την έναρξη ήταν: βελτιωμένες στο 35,5% και 34,8%, αμετάβλητες στο 48,0% και 47,5%, χειρότερες στο 16,5% και 17,7% των ασθενών για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και την εναλαπρίλη αντίστοιχα. Το NT-proBNP μειώθηκε σημαντικά από τα αρχικά επίπεδα και στις δύο ομάδες θεραπείας. Το μέγεθος της μείωσης του NT-proBNP με το Entresto ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στο PARADIGM-HF. Επειδή η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη βελτίωσε τα αποτελέσματα και μείωσε το NT-proBNP στο PARADIGM-HF, οι μειώσεις του NT-proBNP σε συνδυασμό με τις συμπτωματικές και λειτουργικές βελτιώσεις

από τα αρχικά επίπεδα που παρατηρήθηκαν στο PANORAMA-HF θεωρήθηκαν εύλογη βάση για την εξαγωγή κλινικών οφελών σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Υπήρχαν πολύ λίγοι ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Πίνακας 4 Επίδραση της θεραπείας για το πρωτεύον τελικό σημείο παγκόσμιας κατάταξης στο PANORAMA-HF

	Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη N=187	Εναλαπρίλη N=188	Επίδραση θεραπείας
Πρωτεύον τελικό σημείο παγκόσμιας κατάταξης	Πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης (%)*	Πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης (%)*	Πιθανότητες** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

*Η πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης ή η πιθανότητα Mann-Whitney (MWP) της λαμβανόμενης θεραπείας υπολογίστηκε με βάση το ποσοστό των νικών στις συγκρίσεις κατά ζεύγη της συνολικής βαθμολογίας κατάταξης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη (κάθε υψηλότερη βαθμολογία υπολογίζεται ως μία νίκη και κάθε ίση βαθμολογία υπολογίζεται ως μισή νίκη).

** Οι πιθανότητες Mann Whitney υπολογίστηκαν ως οι υπολογιζόμενες (MWP) για την εναλαπρίλη διαιρούμενες με τις υπολογιζόμενες MWP για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, με απόδοση <1 υπέρ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και >1 υπέρ της εναλαπρίλης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία. Τα 26 mg, 51 mg και 103 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται στη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη είναι ισοδύναμα με τα αντίστοιχα 40 mg, 80 mg και 160 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία.

Ενήλικες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διασπάται σε βαλσαρτάνη και το προφάρμακο σακουμπιτρίλης. Η σακουμπιτρίλη μεταβολίζεται περαιτέρω στον ενεργό μεταβολίτη LBQ657. Αυτά επιτυγχάνουν μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 2 ώρες, 1 ώρα και 2 ώρες, αντίστοιχα. Η από στόματος απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σακουμπιτρίλης και της βαλσαρτάνης εκτιμάται ότι είναι περισσότερη από 60% και 23%, αντίστοιχα.

Μετά από δύο φορές την ημέρα χορήγηση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, τα επίπεδα σταθερής κατάστασης της σακουμπιτρίλης, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης επιτυγχάνονται σε τρεις ημέρες. Σε σταθερή κατάσταση, η σακουμπιτρίλη και η βαλσαρτάνη δεν συσσωρεύονται σημαντικά, ενώ το LBQ657 συσσωρεύεται κατά 1,6 φορές. Η χορήγηση με τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στις συστηματικές εκθέσεις σακουμπιτρίλης, LBQ657 και βαλσαρτάνης. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η σακουμπιτρίλη, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με πρωτεΐνες του πλάσματος (94-97%). Με βάση τη σύγκριση των εκθέσεων στο πλάσμα και στο ENY, το LBQ657 διαπερνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε περιορισμένο βαθμό (0,28%). Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της βαλσαρτάνης και της σακουμπιτρίλης ήταν 75 λίτρα έως 103 λίτρα, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η σακουμπιτρίλη μετατρέπεται άμεσα σε LBQ657 από τις καρβοξυλεστεράσες 1β και 1γ. Το LBQ657 δεν μεταβολίζεται περαιτέρω σε σημαντικό βαθμό. Η βαλσαρτάνη μεταβολίζεται ελάχιστα, καθώς

μόνο το 20% της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Στο πλάσμα έχει αναγνωρισθεί ένας υδροξυλικός μεταβολίτης της βαλσαρτάνης σε χαμηλές συγκεντρώσεις (<10%).

Καθώς ο μεσολαβούμενος από ένζυμα του CYP450 μεταβολισμός της σακουμιπτρίλης και της βαλσαρτάνης είναι ελάχιστος, η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα ένζυμα του CYP450 δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική.

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδεικνύουν ότι η πιθανότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο CYP 450 είναι χαμηλή δεδομένου ότι υφίσταται περιορισμένος μεταβολισμός της σακουμιπτρίλης/βαλσαρτάνης μέσω των ενζύμων CYP450. Η σακουμιπτρίλη/βαλσαρτάνη δεν επάγει ούτε αναστέλλει τα ένζυμα του CYP450.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, το 52-68% της σακουμιπτρίλης (κυρίως ως LBQ657) και περίπου το 13% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα ούρα. Το 37-48% της σακουμιπτρίλης (κυρίως ως LBQ657) και το 86% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα κόπρανα.

Η σακουμιπτρίλη, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη αποβάλλονται από το πλάσμα με μέση ημίσεια ζωή αποβολής ($T_{1/2}$) περίπου τις 1,43 ώρες, τις 11,48 ώρες και τις 9,90 ώρες, αντίστοιχα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της σακουμιπτρίλης, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης ήταν σχεδόν γραμμική σε ένα εύρος δοσολογίας της σακουμιπτρίλης/βαλσαρτάνης από 24 mg σακουμιπτρίλης/26 mg βαλσαρτάνης σε 97 mg σακουμιπτρίλης/103 mg βαλσαρτάνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η έκθεση στο LBQ657 και τη βαλσαρτάνη αυξάνεται στους ασθενείς άνω των 65 χρόνων κατά 42% και 30%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε συσχετισμός μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστηματικής έκθεσης στο LBQ657 σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και της έκθεσης στη βαλσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η έκθεση του LBQ657 σε ασθενείς με μέτρια ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ήταν 1,4 έως και 2,2 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), η μεγαλύτερη ομάδα ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη PARADIGM-HF. Η έκθεση στην βαλσαρτάνη ήταν παρόμοια στους ασθενείς μέτριας και σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση. Ωστόσο, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες πλάσματος και, επομένως, είναι απίθανη η αποτελεσματική αφαίρεση με διύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις της σακουμιπτρίλης αυξήθηκαν κατά 1,5 και 3,4 φορές, του LBQ657 κατά 1,5 και 1,9 φορές και της βαλσαρτάνης κατά 1,2 και 2,1 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς εθελοντές. Όμως, σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις του LBQ657 αυξήθηκε κατά 1,47 και 3,08 φορές, αντίστοιχα και οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης αυξήθηκαν αντιστίχως κατά 1,09 και 2,20 φορές, σε σύγκριση με παρόμοια υγιή άτομα. Η σακουμιπτρίλη/βαλσαρτάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Επίδραση του φύλου

Η φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (σακουμπιτρίλη, LBQ657 και βαλσαρτάνη) είναι παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και από 1 έτους έως <18 ετών και έδειξε ότι το φαρμακοκινητικό προφίλ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς είναι παρόμοιο.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα (μελέτες στα συστατικά σακουμπιτρίλη και βαλσαρτάνη και/ή σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη) δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Η θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης οδήγησε σε αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους σε δόσεις ≥ 49 mg σακουμπιτρίλης/51 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα ($\leq 0,72$ φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο [MRHD] με βάση την AUC) και σε κουνέλια σε δόσεις $\geq 4,9$ mg σακουμπιτρίλης/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα (2 φορές και 0,03 φορές τη MRHD με βάση την AUC της βαλσαρτάνης και του LBQ657, αντίστοιχα). Είναι τερατογόνο με βάση τη χαμηλή επίπτωση υδροκέφαλου στο έμβρυο, που σχετίζεται με τοξικές δόσεις για τη μητέρα, η οποία παρατηρήθηκε σε κουνέλια σε δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης $\geq 4,9$ mg σακουμπιτρίλης/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα. Καρδιαγγειακές ανωμαλίες (κυρίως καρδιομεγαλία) παρατηρήθηκαν σε εμβρυϊκά κουνέλια σε μη τοξική δόση για την μητέρα (1,46 mg σακουμπιτρίλης/1,54 mg valsartan/kg/day). Μια μικρή αύξηση σε δύο εμβρυϊκές σκελετικές μεταβολές (παραμορφωμένο στερνίδιο, στερνίδιο διμερούς οστεοποίησης) παρατηρήθηκαν σε κουνέλια με δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης 4,9 mg σακουμπιτρίλης/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στο έμβρυο οφείλονται στην ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

Η θεραπεία με σακουμπιτρίλη κατά την διάρκεια οργανογένεσης είχε ως αποτέλεσμα την εμβρυϊκή θνησιμότητα και εμβρυϊκή τοξικότητα (μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου και σκελετικές δυσμορφίες) σε κουνέλια με τοξικές δόσεις για την μητέρα (500 mg/kg/ημέρα, 5,7 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657). Μια ελάχιστη καθυστέρηση γενικά στην οστεοποίηση παρατηρήθηκε σε δόσεις >50 mg/kg/ημέρα. Η διαπίστωση αυτή δεν θεωρείται δυσμενής. Δεν υπήρχαν ενδείξεις εμβρυϊκής τοξικότητας και τερατογένεσης σε κουνέλια που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη. Το εμβρυϊκό επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) για τη σακουμπιτρίλη ήταν το ελάχιστο 750 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 200 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια (2,2 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657).

Μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους που διεξήχθησαν με τη σακουμπιτρίλη σε υψηλές δόσεις έως και 750 mg/kg/ημέρα (2,2 φορές τη MRHD με βάση την AUC) και τη βαλσαρτάνη σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα (0,86 φορές την MRHD με βάση την AUC) υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, της κύησης και του θηλασμού μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την επιβίωση του νεογνού.

Λοιπά προκλινικά ευρήματα

Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

Οι επιδράσεις της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στις συγκεντρώσεις του β-αμυλεοιδούς στο ENY και στον εγκεφαλικό ιστό αξιολογήθηκαν σε νεαρούς (ηλικίας 2-4 ετών) πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (24 mg σακουμπιτρίλης/26 mg

βαλσαρτάνης /kg/ημέρα) για δύο εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση του Αβ στο ENY σε πιθήκους cynomolgus, αυξάνοντας τα επίπεδα των Αβ1-40, 1-42 και 1-38 στο ENY. Δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του Αβ στον εγκέφαλο. Αυξήσεις των Αβ1-40 και 1-42 στο ENY δεν παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1). Επιπλέον, σε μία τοξικολογική μελέτη σε πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη στα 146 mg σακουμπιτρίλης/154 mg βαλσαρτάνης /kg/ημέρα για 39 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε ένδειξη για αμυλοειδείς πλάκες στον εγκέφαλο. Το περιεχόμενο αμυλοειδούς, ωστόσο, δεν αξιολογήθηκε ποσοτικά σε αυτή τη μελέτη.

Σακουμπιτρίλη

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), παρατηρήθηκε μείωση στην ανάπτυξη της οστικής μάζας σε σχέση με την ηλικία και την οστική επιμήκυνση περίπου στο διπλάσιο της έκθεσης AUC στον ενεργό μεταβολίτη της σακουμπιτρίλης, LBQ657, με βάση την παιδιατρική κλινική δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης των 3,1 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Ο μηχανισμός αυτών των ευρημάτων σε νεαρούς αρουραίους, και κατά συνέπεια, η συνάφεια με τον ανθρώπινο παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστος. Σε μελέτη με ενήλικες αρουραίους παρατηρήθηκε μόνο μία ελάχιστη παροδική ανασταλτική επίδραση στην οστική πυκνότητα, αλλά όχι σε άλλες παραμέτρους σχετικές με την ανάπτυξη των οστών, υποδεικνύοντας ότι δεν παρουσιάστηκε σχετική επίδραση της σακουμπιτρίλης στα οστά ενήλικων αρουραίων υπό κανονικές συνθήκες. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί η ήπια παροδική παρέμβαση της σακουμπιτρίλης με τη πρώιμη φάση της επούλωσης του κατάγματος σε ενήλικες. Κλινικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (μελέτη PANORAMA-HF) δεν έδειξαν στοιχεία ότι η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει επίδραση στο σωματικό βάρος, το ύψος, την περίμετρο της κεφαλής και το ποσοστό καταγμάτων. Η οστική πυκνότητα δεν μετρήθηκε στη μελέτη. Τα μακροχρόνια δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (PANORAMA-HF OLE) δεν έδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στην ανάπτυξη (οστών) ή στα ποσοστά καταγμάτων.

Βαλσαρτάνη

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), χαμηλές δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα προκάλεσε επίμονες μη αναστρέψιμες μεταβολές των νεφρών που συμπεριλαμβάνουν σωληνοειδή νεφροπάθεια (μερικές φορές συνοδεύεται από νέκρωση των επιθηλιακών σωληναρίων) και της πυελικής διαστολή. Αυτές οι νεφρικές μεταβολές αντιπροσωπεύουν μια αναμενόμενη υπερβολική φαρμακολογική επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και των αναστολέων τύπου I της αγγιοτενσίνης II. Τέτοιες επιδράσεις παρατηρούνται εάν οι αρουραίοι λαμβάνουν θεραπεία κατά την διάρκεια των πρώτων 13 ημερών της ζωής τους. Αυτή η περίοδος συνάδει με 36 εβδομάδες ανθρώπινης κύησης, η οποία θα μπορούσε περιστασιακά να επεκταθεί έως και 44 εβδομάδες μετά τη σύλληψη στους ανθρώπους. Η λειτουργική νεφρική ωρίμανση είναι μια συνεχής διαδικασία εντός του πρώτου έτους της ζωής στον άνθρωπο. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η κλινική σημασία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους, ενώ τα προκλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν ανησυχία για την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του 1 έτους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Κροσποβιδόνη, τύπου A
Στεατικό μαγνήσιο
Τάλκη
Πυρίτιο κolloειδές άνυδρο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (4000)

Τάλκη

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (4000)

Τάλκη

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (4000)

Τάλκη

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες τύπου blister PVC/PVDC.

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28, 56 ή 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28, 56, 168 ή 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3 συσκευασίες των 56) ή 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28, 56, 168 ή 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3 συσκευασίες των 56) ή 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουνίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02 Μαΐου 2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entresto 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια
Entresto 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Entresto 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει τέσσερα κοκκία που ισοδυναμούν με 6,1 mg σακουμπιτρίλης και 6,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Entresto 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει δέκα κοκκία που ισοδυναμούν με 15,18 mg σακουμπιτρίλης και 16,07 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια (κοκκία σε καψάκια)

Τα κοκκία έχουν λευκό έως ελαφρώς κίτρινο χρώμα και στρογγυλό, αμφίκυρτο σχήμα και διάμετρο περίπου 2 mm. Διατίθενται σε σκληρό καψάκιο το οποίο πρέπει να ανοιχτεί πριν από τη χορήγηση.

Entresto 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Το καψάκιο αποτελείται από ένα λευκό κάλυμμα, με την ένδειξη «04» με κόκκινο χρώμα και ένα διαφανές σώμα, με την ένδειξη «NVR» με κόκκινο χρώμα. Ένα βέλος είναι τυπωμένο τόσο στο σώμα όσο και στο κάλυμμα.

Entresto 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Το καψάκιο αποτελείται από ένα κίτρινο κάλυμμα, με την ένδειξη «10» με κόκκινο χρώμα και ένα διαφανές σώμα, με την ένδειξη «NVR» με κόκκινο χρώμα. Ένα βέλος είναι τυπωμένο τόσο στο σώμα όσο και στο κάλυμμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Παιδιατρική καρδιακή ανεπάρκεια

Το Entresto ενδείκνυται σε παιδιά κι εφήβους ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα για τη θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Γενικές εκτιμήσεις

Το Entresto δεν πρέπει να συγχωρηγείται με αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ή άλλο ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (ARB). Λόγω του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά την ταυτόχρονη χρήση με αναστολέα ΜΕΑ, η χορήγηση δεν πρέπει να ξεκινάει για τουλάχιστον 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στο Entresto είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκεύασματα που κυκλοφορούν σε δισκία (βλ. παράγραφο 5.2).

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Entresto, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα.

Παιδιατρική καρδιακή ανεπάρκεια

Ο Πίνακας 1 δείχνει τη συνιστώμενη δόση για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Η συνιστώμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Η δόση πρέπει να αυξάνεται κάθε 2-4 εβδομάδες έως ότου να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση στόχος ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς.

Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 6 mg/6 mg. Οι δόσεις μπορούν να στρογγυλοποιηθούν προς τα πάνω ή προς τα κάτω στον πλησιέστερο συνδυασμό των καψακίων 6 mg/6 mg και/ή 15 mg/16 mg. Κατά τη στρογγυλοποίηση της δόσης προς τα πάνω ή προς τα κάτω κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης προς τα πάνω, θα πρέπει να εξετάζεται η εξασφάλιση προοδευτικής αύξησης της δόσης-στόχου.

Για ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερο από 40 kg, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Entresto.

Πίνακας 1 Συνιστώμενη δόση τιτλοδότησης

Βάρος ασθενούς	Να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως			
	Μισή αρχική δόση*	Αρχική δόση	Ενδιάμεση δόση	Επιθυμητή δόση στόχος
Παιδιατρικοί ασθενείς κάτω από 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Παιδιατρικοί ασθενείς τουλάχιστον 40 kg, λιγότερο από 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Παιδιατρικοί ασθενείς τουλάχιστον 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Η μισή αρχική δόση συνιστάται σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αναστολέα ΜΕΑ ή ARB ή λάμβαναν χαμηλές δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, ασθενείς που έχουν νεφρική δυσλειτουργία (Estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) και ασθενείς που έχουν μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. ειδικούς πληθυσμούς).

*0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg και 3,1 mg/kg αναφέρονται στο συνδυασμό ποσότητας σακουμπιτρίλης και βαλσαρτάνης και πρέπει να δίνονται χρησιμοποιώντας κοκκία.

Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αναστολέα ΜΕΑ ή ARB ή λαμβάνουν χαμηλές δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, συνιστάται η μισή αρχική δόση. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν από 40 kg μέχρι λιγότερα από 50 kg, συνιστάται αρχική δόση 0,8 mg/kg δύο φορές την ημέρα (ως κοκκία). Μετά την έναρξη, η δόση πρέπει να αυξάνεται στη συνήθη αρχική δόση ακολουθώντας τη συνιστώμενη δόση τιτλοδότησης στον Πίνακα 1 και να προσαρμόζεται κάθε 3-4 εβδομάδες.

Για παράδειγμα, ένας παιδιατρικός ασθενής που ζυγίζει 25 kg ο οποίος προηγουμένως δεν λάμβανε κάποιον αναστολέα ΜΕΑ θα πρέπει να αρχίζει με τη μισή συνήθη αρχική δόση, η οποία αντιστοιχεί σε 20 mg ($25 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$) δύο φορές ημερησίως, ως κοκκία. Μετά από στρογγυλοποίηση στον κοντινότερο αριθμό ολόκληρων καψακίων, αυτή αντιστοιχεί σε 2 καψάκια των 6 mg/6 mg σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δύο φορές ημερησίως.

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με επίπεδα καλίου ορού $>5,3 \text{ mmol/l}$ ή με συστολική αρτηριακή πίεση (SBP) $<5^\circ$ εκατοστημόριου για την ηλικία του ασθενούς. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν προβλήματα ανεκτικότητας (SBP $<5^\circ$ εκατοστημόριου για την ηλικία του ασθενούς, συμπτωματική υπόταση, υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία), συνιστάται προσαρμογή των συγχωρηγόμενων φαρμακευτικών προϊόντων, προσωρινή μείωση-τιτλοδότησης ή διακοπή του Entresto (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία.

Η μισή αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Καθώς η εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παράγραφο 5.1) το Entresto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και συνιστάται η μισή αρχική δόση. Σε παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν από 40 kg έως λιγότερα από 50 kg, συνιστάται η αρχική δόση των 0,8 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Μετά την έναρξη, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται μετά την τιτλοποίηση της συνιστώμενης δόσης κάθε 2-4 εβδομάδες.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η χρήση του Entresto δεν συνιστάται.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη χορήγηση του Entresto σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh).

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)/αλανίνη αμινοτρανσφεράση (ALT) επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Το Entresto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η μισή αρχική δόση συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2). Σε παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν από 40 kg έως λιγότερα από 50 kg, συνιστάται η αρχική δόση των 0,8 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Μετά την έναρξη, η δόση πρέπει να αυξάνεται μετά την τιτλοποίηση της συνιστώμενης δόσης κάθε 2-4 εβδομάδες.

Το Entresto αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Entresto σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα κοκκία Entresto χορηγούνται ανοίγοντας το καψάκιο και περιχύνοντας το περιεχόμενο σε μικρή ποσότητα μαλακής τροφής (1 έως 2 κουταλάκια του γλυκού). Η τροφή που περιέχει τα κοκκία πρέπει να καταναλώνεται αμέσως. Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν είτε τα καψάκια των 6 mg/6 mg (λευκό

καπάκι) είτε των 15 mg/16 mg (κίτρινο καπάκι) ή και τα δύο για να φτάσουν στις απαιτούμενες δόσεις (βλ. παράγραφο 6.6). Το καψάκιο δεν πρέπει να καταπίνεται. Τα κενά κελύφη πρέπει να απορρίπτονται μετά τη χρήση και να μην καταπίνονται.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς MEA (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Το Entresto δεν πρέπει να χορηγείται για 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MEA.
- Γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή θεραπεία ARB (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλίσκινενη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.2).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

- Ο συνδυασμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολέα MEA αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα MEA. Εάν η θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διακοπεί, η θεραπεία με αναστολέα MEA δεν πρέπει να ξεκινήσει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).
- Ο συνδυασμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλίσκινενη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Ο συνδυασμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλίσκινενη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).
- Το Entresto περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Υπόταση

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει μέχρι το SBP να είναι ≥ 100 mmHg για τους ενήλικες ασθενείς ή $\geq 5^\circ$ εκατοστημόριο SBP για την ηλικία του παιδιατρικού πληθυσμού. Οι ασθενείς με SBP κάτω από αυτές τις τιμές δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Περιπτώσεις συμπτωματικής υπότασης έχουν αναφερθεί σε ενήλικες ασθενείς που χορηγήθηκε η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8), ειδικά σε ασθενείς ≥ 65 ετών, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς με μειωμένο SBP (<112 mmHg). Κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, η πίεση του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, συνιστάται προσωρινή καθοδική τιτλοδότησης ή διακοπή της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των διουρητικών, των συγχωρηγούμενων αντιυπερτασικών και η θεραπεία των υπόλοιπων αιτιών της υπότασης (π.χ., υποογκαιμία). Συμπτωματική υπόταση είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί εάν ο ασθενής παρουσιάζει υποογκαιμία, π.χ., από θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα περιορισμένη σε αλάτι, διάρροια ή έμετο. Η υπονατρία και/ή η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, ωστόσο, μία τέτοια

διορθωτική ενέργεια θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης υπερφόρτωσης του όγκου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία υπάρχει περισσότερος κίνδυνος να εμφανισθεί υπόταση (βλ. παράγραφο 4.2). Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένη (εκτιμώμενος GFR <30 ml/min/1,73m²) και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπότασης (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν συνιστάται.

Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας

Η χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με την αφυδάτωση ή την παράλληλη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμακευτικών προϊόντων (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καθοδική τιτλοποίηση σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

Υπερκαλιαιμία

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου του ορού >5,4 mmol/l σε ενήλικες ασθενείς και >5,3 mmol/l σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, ωστόσο υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να εμφανισθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδη διαβήτη ή υποαλδοστερονισμό ή σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο ή με αλατοκορτικοειδής ανταγωνιστές (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία συνιστάται η προσαρμογή των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, ή προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Entresto. Αν τα επίπεδα του καλίου του ορού είναι >5,4 mmol/l η διακοπή θα πρέπει να εξετασθεί.

Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη. Σε περίπτωση εμφάνισης αγγειοοιδήματος, η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση έως την πλήρη και μόνιμη υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων. Δεν πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένου αγγειοοιδήματος όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παρόλο που η χορήγηση αντιισταμινικών έχει φανεί χρήσιμη στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Το σχετιζόμενο με οίδημα του λάρυγγα αγγειοοίδημα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Όπου υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της επιγλωττίδας ή του λάρυγγα με πιθανότητα πρόκλησης απόφραξης των αεραγωγών, θα πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη θεραπεία, π.χ., χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) και/ή να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση ανοικτών αεραγωγών.

Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειοοιδήματος δεν μελετήθηκαν. Καθώς ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος, συνιστάται προσοχή όταν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς MEA ή θεραπεία με ARB ή κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι μάρυροι ασθενείς έχουν αυξημένη προδιάθεση στην ανάπτυξη αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχει αναφερθεί εντερικό αγγειοοίδημα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εν λόγω ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Σε περίπτωση διάγνωσης εντερικού αγγειοοιδήματος, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρίας στο αίμα και κρεατινίνης στον ορό σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας και συνιστάται παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά New York Heart Association (NYHA)

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτό τον πληθυσμό.

B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP)

Το BNP δεν είναι κατάλληλος βιοδείκτης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη επειδή είναι υπόστρωμα νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 5.1)

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με AST/ALT επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ψυχιατρικές διαταραχές

Ψυχιατρικά συμβάντα όπως ψευδαισθήσεις, παράνοια και διαταραχές του ύπνου, στο πλαίσιο ψυχωτικών συμβάντων, έχουν συσχετιστεί με τη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει τέτοια συμβάντα, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 97 mg/103 mg δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αντένδειξη

Αναστολείς MEA

Η ταυτόχρονη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολείς MEA αντενδείκνυται, καθώς η ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης (NEP) και του MEA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος. Η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα MEA. Η θεραπεία με αναστολέα MEA δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Αλίσκιρηνη

Η ταυτόχρονη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλίσκιρηνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αλίσκιρηνη ενδεχομένως να σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αλληλεπιδράσεις που έχουν ως αποτέλεσμα να μην συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις που χρειάζονται πρόληψη

OATP1B1 και OATP1B3 υποστρώματα π.χ. στατίνες

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η σακουμπιτρίλη αναστέλλει τους μεταφορείς OATP1B1 και OATP1B3. Επομένως, το Entresto μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων των OATP1B1 και OATP1B3 όπως οι στατίνες. Η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αύξησε την C_{max} της ατορβαστατίνης και των μεταβολιτών της έως και 2 φορές και την AUC έως και 1,3 φορές. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με στατίνες. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου κατά την ταυτόχρονη χορήγηση συμβαστατίνης και Entresto.

Σιλδεναφίλη ή άλλος αναστολέας PDE-5

Η συγχορήγηση μιας δόσης σιλδεναφίλης και σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε σταθερή δόση σε ασθενείς με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης μεμονωμένα. Επομένως, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της σιλδεναφίλης ή άλλου αναστολέα PDE-5 σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

Κάλιο

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (τριαμετέρενη, αμιλορίδη), ανταγωνιστών μεταλλοκορτικοειδών (π.χ., σπιρονολακτόνη, επλερενόνη), συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλους παράγοντες (όπως η ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των επιπέδων του καλίου στον ορό και σε αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου στον ορό εάν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη συγχορηγείται με αυτούς τους παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, τους ασθενείς με υποογκαιμία (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά) ή στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η ταυτόχρονη χρήση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής

λειτουργίας κατά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας σε ασθενείς που χορηγείται η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και ταυτόχρονα λαμβάνουν ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II συμπεριλαμβανομένων των secubitril/βαλσαρτάνης. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό. Εάν χρησιμοποιείται και διουρητικό, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας λόγω του λιθίου μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Φουροσεμίδα

Η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με φουροσεμίδα δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αλλά υπήρξε μείωση στην C_{max} και AUC της φουροσεμίδης κατά 50% και 28% αντίστοιχα. Παρόλο που δεν υπήρξε καμία σχετική μεταβολή του όγκου των ούρων, η απέκκριση του νατρίου μειώθηκε μετά από 4 ώρες και 24 ώρες συγχορήγησης. Η μέση ημερήσια δόση της φουροσεμίδης ήταν αμετάβλητη από την έναρξη μέχρι τη λήξη της μελέτης PARADIGM-HF στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

Νιτρικά, π.χ. νιτρογλυκερίνη

Δεν υπήρχε καμία αλληλεπίδραση μεταξύ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και της ενδοφλέβιας χορήγησης της νιτρογλυκερίνης σε σχέση με την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Συγχορήγηση της νιτρογλυκερίνης και της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σχετίστηκε με μια διαφορά θεραπείας 5 bpm στον καρδιακό ρυθμό σε σύγκριση με τη χορήγηση της νιτρογλυκερίνης μόνο. Παρόμοια επίδραση στον καρδιακό ρυθμό μπορεί να παρουσιασθεί όταν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη συγχορηγείται με υπογλώσσια, στοματική ή διαδερμική χρήση νιτρικών. Γενικά δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας.

OATP και MRP2 μεταφορείς

Ο ενεργός μεταβολίτης της σακουμπιτρίλης (LBQ657) και της βαλσαρτάνης είναι υποστρώματα των OATP1B1, OATP1B3, OAT1 και OAT3. Η βαλσαρτάνη είναι επίσης υπόστρωμα του MRP2. Επομένως, η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολείς των OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (π.χ., ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη), OAT1 (π.χ., τενοφοβίρη, σιδοφοβίρη) ή του MRP2 (π.χ., ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση του LBQ657 ή τη βαλσαρτάνη. Η κατάλληλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά την έναρξη ή την ολοκλήρωση ταυτόχρονης θεραπείας με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

Μεθορμίνη

Η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με την μεθορμίνη μείωσε 23% τις C_{max} και AUC της μεθορμίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Ως εκ τούτου, η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ασθενείς που λαμβάνουν μεθορμίνη.

Μη σημαντική αλληλεπίδραση

Μη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε κατά τη συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με διγοξίνη, βαρφαρίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, ομεπραζόλη, καρβεδιλόλη ή με το συνδυασμό λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Βαλσαρτάνη

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι τεκμηριωμένες. Όμως μια μικρή αύξηση ρίσκου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Καθώς δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία του κινδύνου με ARBs, υπάρχει το ενδεχόμενο να επικρατεί ένας παρόμοιος κίνδυνος και σε αυτή την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν θεωρείται αναγκαία η θεραπεία με ARB, οι ασθενείς με προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να μεταφερθούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αναγνωρισμένο προφίλ ασφάλειας σε χρήση κατά την διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ARBs θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και, αν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί. Η έκθεση σε θεραπεία ARB κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία).

Αν υπάρχει έκθεση σε ARBs από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ARBs θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Σακουμπιτρίλη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση σακουμπιτρίλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η σακουμπιτρίλη και ο ενεργός μεταβολίτης της LBQ657 απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες με μια εκτιμώμενη σχετική δόση στο βρέφος 0,01% για τη σακουμπιτρίλη και 0,46% για τον ενεργό μεταβολίτη LBQ657 όταν χορηγούνται σε γυναίκες που θηλάζουν σε δόση 24 mg/26 mg σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, δύο φορές ημερησίως. Στα ίδια δεδομένα, η βαλσαρτάνη ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στα νεογνέννητα/βρέφη. Λόγω του πιθανού κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνέννητα/βρέφη, το Entresto δεν συνιστάται σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Δεν καταδείχθηκε δυσλειτουργία στις μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί μερικές φορές να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν υπόταση (17,6%), υπερκαλιαιμία (11,6%) και νεφρική δυσλειτουργία (10,1%) (βλ. παράγραφο 4.4). Αγγειοοίδημα αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν

θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (0,5%) (βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν καταταχθεί ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και στην συνέχεια σύμφωνα στην συχνότητα, με τις συχνότερες να αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/10.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Προτιμώμενος όρος	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερκαλιαιμία*	Πολύ συχνές
	Υποκαλιαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπονατρία	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψευδαισθήσεις**	Σπάνιες
	Διαταραχές του ύπνου	Σπάνιες
	Παράνοια	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Συγκοπή	Συχνές
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές
	Μυόκλονος	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Τλιγγος	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση*	Πολύ συχνές
	Ορθοστατική υπόταση	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Εντερικό αγγειοίδημα	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Αγγειοίδημα*	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική δυσλειτουργία*	Πολύ συχνές
	Νεφρική ανεπάρκεια (νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια)	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Συχνές
	Εξασθένηση	Συχνές

*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

**Συμπεριλαμβανομένων των ακουστικών και οπτικών ψευδαισθήσεων

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αγγειοοίδημα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα. Στην μελέτη PARADIGM-HF, το αγγειοοίδημα σημειώθηκε στο 0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, σε σύγκριση με το 0,2% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη. Μεγαλύτερα ποσοστά αγγειοοιδήματος παρουσιάστηκαν σε μαύρους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (2,4%) και εναλαπρίλης (0,5%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερκαλιαιμία και κάλιο ορού

Στην μελέτη PARADIGM-HF, επίπεδα $>5,4$ mmol/l υπερκαλιαιμίας και καλίου ορού έχουν αναφερθεί στο 11,6% και 19,7% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και 14,0% και 21,1% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

Πίεση Αίματος

Στην μελέτη PARADIGM-HF, υπόταση και κλινικά χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (<90 mmHg και μείωση από την γραμμή αναφοράς >20 mmHg) αναφέρθηκαν σε 17,6% και 4,76% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με 11,9% και 2,67% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στην μελέτη PARADIGM-HF, η νεφρική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί σε 10,1% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και 11,5% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην μελέτη PANORAMA-HF, η ασφάλεια της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, 52 εβδομάδων μελέτη 375 παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) ηλικίας από 1 μηνός έως <18 ετών σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Οι 215 ασθενείς που μεταφέρθηκαν στη μακροπρόθεσμη ανοιχτή μελέτη επέκτασης (PANORAMA-HF OLE) έλαβαν θεραπεία για διάμεσο χρονικό διάστημα 2,5 χρόνια, έως και 4,5 χρόνια. Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε και στις δύο μελέτες ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς. Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς από 1 μηνός έως <1 έτους ήταν περιορισμένα.

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές μελετήθηκαν μία εφάπαξ δόση των 583 mg σακουμπιτρίλης/617 mg βαλσαρτάνης και πολλαπλές δόσεις των 437 mg σακουμπιτρίλης/463 mg βαλσαρτάνης (14 ημέρες) και ήταν καλά ανεκτές.

Η υπόταση αποτελεί το πιο πιθανό σύμπτωμα υπερδοσολογίας λόγω της δράσης μείωσης της αρτηριακής πίεσης της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνη. Θα πρέπει να παρέχεται συμπτωματική θεραπεία.

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση λόγω της υψηλής σύνδεσης του με πρωτεΐνες (βλ. παράγραφος 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs), άλλοι συνδυασμοί, κωδικός ATC: C09DX04

Μηχανισμός δράσης

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διαθέτει τον μηχανισμό δράσης του αναστολέα της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης αναστέλλοντας ταυτόχρονα τη νεπριλυσίνη (ουδέτερη ενδοπεπτιδάση, NEP) μέσω του LBQ657, τον ενεργό μεταβολίτη του προφαρμάκου σακουμπιτρίλης και τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου-1 (AT1) μέσω της βαλσαρτάνης. Τα συμπληρωματικά καρδιαγγειακά οφέλη της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στην ενίσχυση των πεπτιδίων που αποικοδομούνται από τη νεπριλυσίνη, όπως τα νατριουρητικά πεπτιδία (NP), από το LBQ657 και την ταυτόχρονη αναστολή των επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II από τη βαλσαρτάνη. Τα NP ασκούν τις δράσεις τους με την ενεργοποίηση των συνδεδεμένων στη μεμβράνη υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με γουανυλικές κυκλάσες, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις το δευτέρου αγγελιοφόρου, της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στην αγγειοδιαστολή, τη νατριούρηση και τη διούρηση, την αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής αιματικής ροής, την αναστολή της απελευθέρωσης ρενίνης και αλδοστερόνης, τη μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας, καθώς και τις αντι-υπερτροφικές και αντι-ινώδεις επιδράσεις.

Η βαλσαρτάνη αναστέλλει τις βλαβερές καρδιαγγειακές και νεφρικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II μέσω του εκλεκτικού αποκλεισμού του υποδοχέα AT1 και αναστέλλει επίσης την εξαρτώμενη από την αγγειοτενσίνη II απελευθέρωση της αλδοστερόνης. Αυτό αποτρέπει την παρατεταμένη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οδηγεί σε αγγειοσυστολή, κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς και κατακράτηση υγρών, ενεργοποίηση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού και επακόλουθη δυσπροσαρμοστική καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων σε υγιή άτομα και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και είναι σε συμφωνία με την ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης και τον αποκλεισμό του RAAS. Σε μία ελεγχόμενη με βαλσαρτάνη μελέτη διάρκειας 7 ημερών σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης οδήγησε σε αρχική αύξηση της νατριούρησης, αύξηση της cGMP στα ούρα και μειωμένα επίπεδα του μέσου περιφερειακού προ-κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP) και του

αμινοτελικού άκρου του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, NT-proBNP) σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη. Σε μία μελέτη διάρκειας 21 ημερών σε ασθενείς με HFrEF, η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη αύξησε σημαντικά το ANP και τη cGMP στα ούρα και τη cGMP στο πλάσμα και μείωσε το NT-proBNP, την αλδοστερόνη και την ενδοθηλίνη-1 στο πλάσμα σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Ο AT1 υποδοχέας έχει επίσης αποκλειστεί όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη δράση της ρενίνης στο πλάσμα και τις συγκεντρώσεις της ρενίνης στο πλάσμα. Στη μελέτη PARADIGM-HF η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη μείωσε το NT-proBNP στο πλάσμα και αύξησε το BNP στο πλάσμα και τη cGMP στα ούρα σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Στην μελέτη PANORAMA-HF, μια μείωση στο NT-proBNP παρατηρήθηκε στις εβδομάδες 4 και 12 για τη σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη (40,2% και 49,8%) και για την εναλαπρίλη (18,0% και 44,9%) σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Τα επίπεδα NT-proBNP συνέχισαν να μειώνονται κατά τη διάρκεια της μελέτης με μείωση 65,1% για τη σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη και 61,6% για την εναλαπρίλη την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Το BNP δεν αποτελεί κατάλληλο βιολογικό δείκτη για την παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζονται με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη επειδή είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Το NT-proBNP δεν είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης και ως εκ τούτου αποτελεί ένα πιο κατάλληλο βιολογικό δείκτη.

Σε μία ενδεδειγμένη κλινική μελέτη του QTc σε υγιείς άνδρες εθελοντές, οι εφάπαξ δόσεις των σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης 194 mg σακουμιπρίλη/206 mg βαλσαρτάνη και 583 mg σακουμιπρίλης/617 mg βαλσαρτάνης δεν είχαν καμία επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση.

Η νεπριλυσίνη είναι ένα από τα πολλά ένζυμα που συμμετέχουν στην κάθαρση του β-αμυλοειδούς (Αβ) από τον εγκέφαλο και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Η άπαξ ημερησίως χορήγηση της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης 194 mg σακουμιπρίλης/206 mg βαλσαρτάνης για δύο εβδομάδες σε υγιείς εθελοντές συσχετίστηκε με αύξηση του Αβ1-38 στο ENY σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές των συγκεντρώσεων των Αβ1-40 και 1-42 στο ENY. Η κλινική σημαντικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι δυνάμεις 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg και 97 mg/103 mg αναφέρονται σε ορισμένα δημοσιεύματα ως 50, 100 ή 200 mg.

PARADIGM-HF

Η PARADIGM-HF, η πιλοτική φάσης 3 μελέτη, ήταν μία πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 8.442 ασθενών στην οποία συγκρίθηκε η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη με την εναλαπρίλη. Και τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κατηγορίας II-IV κατά NYHA και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [LVEF] $\leq 40\%$, τροποποιήθηκε αργότερα σε $\leq 35\%$) επιπρόσθετα σε άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου καρδιαγγειακής (ΚΑ) αιτιολογίας ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Οι ασθενείς με SBP < 100 mmHg, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αποκλείστηκαν κατά τη διαλογή και ως εκ τούτου δεν μελετήθηκαν.

Πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με καλά καθιερωμένη θεραπευτική φροντίδα που περιελάμβανε αναστολείς MEA/ARB ($> 99\%$), βήτα αποκλειστές (94%), ανταγωνιστές μεταλλοκορτικοειδών (58%) και διουρητικά (82%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 27 μήνες και οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν για έως 4,3 έτη.

Οι ασθενείς έπρεπε να διακόψουν την υπάρχουσα θεραπεία με αναστολέα MEA ή με ARB και να ενταχθούν σε μία διαδοχική, μονά τυφλή προκαταρκτική περίοδο κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη 10 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, ακολουθούμενη από μία μονά τυφλή θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη 100 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα, η δόση του οποίου αυξήθηκε σε 200 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8 για διακοπή κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου). Εν συνεχεία, τυχαιοποιήθηκαν στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης,

κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 200 mg ή εναλαπρίλη 10 mg δύο φορές την ημέρα [σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (n=4.209), εναλαπρίλη (n=4.233)].

Η μέση ηλικία του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν 64 έτη και το 19% ήταν ηλικίας 75 ετών ή άνω. Κατά την τυχαιοποίηση το 70% των ασθενών ήταν κατηγορίας II κατά NYHA, το 24% ήταν κατηγορίας III και το 0,7% ήταν κατηγορίας IV. Το μέσο LVEF ήταν 29% και 963 (11,4%) ασθενείς με αρχικό LVEF >35% και ≤40%.

Στην ομάδα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης το 76% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 375 mg). Στην ομάδα της εναλαπρίλης το 75% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 18,9 mg).

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν ανώτερη από την εναλαπρίλη, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 21,8% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν 26,5% εναλαπρίλη. Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 4,7% συνολικά για τον θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, 3,1% για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας μόνο και 2,8% για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μόνο. Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 20% έναντι της εναλαπρίλης (βλ. Πίνακα 3). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε νωρίς και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (βλ. Εικόνα 1). Και τα δυο στοιχεία συνέλαβαν στην μείωση του κινδύνου. Ο αιφνίδιος θάνατος αντιστοιχούσε στο 45% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 20% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (hazard ratio [HR] 0,80, p=0,0082). Η ανεπάρκεια της αντλίας αντιστοιχούσε στο 26% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 21% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (HR 0,79, p=0,0338).

Αυτή η μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες συμπεριλαμβανομένων των εξής: φύλο, ηλικία, φυλή, γεωγραφική περιοχή, κατηγορία (II/III) κατά NYHA, κλάσμα εξώθησης, νεφρική λειτουργία, ιστορικό διαβήτη ή υπέρτασης, προηγούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση καρδιακής ανεπάρκειας και κολπική μαρμαρυγή.

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη βελτίωσε την επιβίωση με σημαντική μείωση στη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά 2,8% (σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 17%, εναλαπρίλη 19,8%). Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 16% σε σύγκριση με την εναλαπρίλη (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3 Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις συνιστώσες τους και τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά την διάμεση παρακολούθηση των 27 μηνών

	Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη N=4.187 [#] n (%)	Εναλαπρίλη N=4.212 [#] n (%)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Σχετική μείωση κινδύνου	τιμή p ***
Κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας και νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Επιμέρους συνιστώσες του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου					
Θάνατος ΚΑ αιτιολογίας**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Πρώτη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο					
Θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

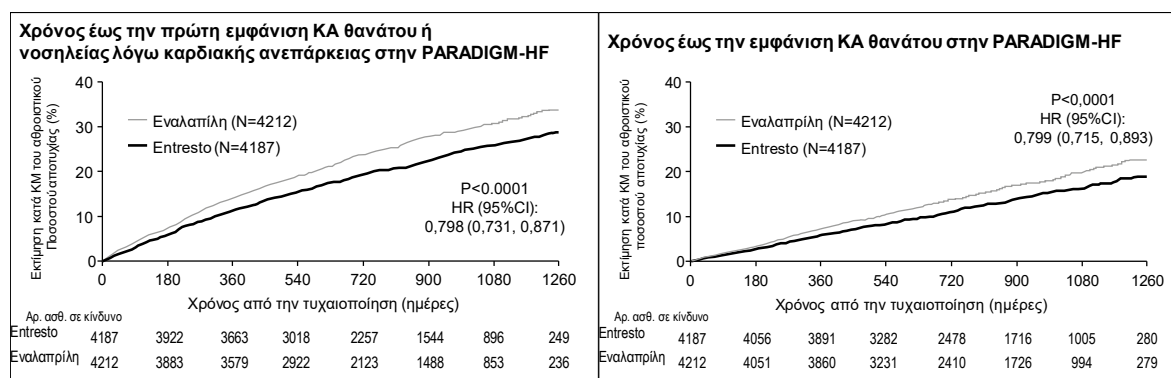
*Το κύριο καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως ο χρόνος εμφάνισης του πρώτου θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας..

**Ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας συμπεριλαμβάνει όλους τους ασθενείς που κατέληξαν έως την ημερομηνία περικοπής ανεξάρτητα από προηγούμενη νοσηλεία.

***Μονόπλευρη τιμή p

[#] Ομάδα πλήρους ανάλυσης

Εικόνα 1 Καμπύλες Kaplan-Meier για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο και τη συνιστώσα που είναι ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας



TITRATION

Η TITRATION ήταν μία μελέτη ασφάλειας και ανοχής διάρκειας 12 εβδομάδων που διεξήχθη σε 538 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία II–IV κατά NYHA) και συστολική δυσλειτουργία (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ≤35%) οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα MEA ή με θεραπεία ARB ή λάμβαναν διάφορες δόσεις αναστολέων MEA ή ARB πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης των 50 mg δύο φορές την ημέρα η οποία τιτλοποιήθηκε προς τα επάνω σε 100 mg δύο φορές την ημέρα

και εν συνεχεία έλαβαν την επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα, με δοσολογικό σχήμα 3 ή 6 εβδομάδων.

Περισσότεροι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή ARB ή λάμβαναν θεραπεία χαμηλής δόσης (που ισοδυναμεί με <10 mg εναλαπρίλη/ημέρα) πέτυχαν και διατήρησαν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 200 mg μετά από τιτλοποίηση της δόσης σε διάστημα 6 εβδομάδων (84,8%) έναντι των 3 εβδομάδων (73,6%). Συνολικά, το 76% των ασθενών πέτυχαν και διατήρησαν την επιθυμητή δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης 200 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς καμία διακοπή ή τιτλοποίηση της δόσης προς τα κάτω για διάστημα 12 εβδομάδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

PANORAMA-HF

Η PANORAMA-HF, μια μελέτη φάσης 3, ήταν μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σύγκρισης της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνη και εναλαπρίλης σε 375 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <18 ετών με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω συστηματικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVEF $\leq$ 45% ή κλασματική σύμπτυξη $\leq$ 22,5%). Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να προσδιοριστεί εάν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν ανώτερο της εναλαπρίλης σε παιδιατρικούς HF ασθενείς σε μια θεραπεία διάρκειας 52-εβδομάδων με βάση ένα συνολικό καταληκτικό σημείο κατάταξης. Το αρχικό καταληκτικό σημείο της παγκόσμιας κατάταξης προέκυψε από την κατάταξη των ασθενών (από το χειρότερο έως το καλύτερο αποτέλεσμα) με βάση κλινικά συμβάντα όπως ο θάνατος, η έναρξη της μηχανικής υποστήριξης ζωής, καταχώρηση για επείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, μετρήσεις λειτουργικής ικανότητας (βαθμολογίες NYHA/ROSS), και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν από ασθενή (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Ασθενείς με συστηματική δεξιά κοιλία ή μονή κοιλία και ασθενείς με περιοριστική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η δόση στόχος συντήρησης της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνη ήταν 2,3 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και 3,1 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας από 1 έτους έως <18 ετών με μέγιστη δόση 200 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση στόχος συντήρησης για την εναλαπρίλη ήταν 0,15 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και 0,2 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας από 1 έτους έως <18 ετών με μέγιστη δόση 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Στη μελέτη 9 ασθενείς ήταν ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους, 61 ασθενείς ήταν ηλικίας από 1 έτους έως <2 ετών, 85 ασθενείς ήταν ηλικίας από 2 έως <6 ετών και 220 ασθενείς ήταν ηλικίας από 6 έως <18 ετών. Κατά την έναρξη, 15,7% των ασθενών ήταν NYHA/ROSS κατηγορίας I, 69,3% ήταν κατηγορίας II, 14,4% ήταν κατηγορίας III και 0,5% ήταν κατηγορίας IV. Το μέσο LVEF ήταν 32%. Οι πιο κοινές υποκείμενες αιτίες της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν οι σχετιζόμενες με την καρδιομυοπάθεια (63,5%). Πριν τη συμμετοχή στη μελέτη, οι ασθενείς λάμβαναν πιο συχνά αναστολείς ACE/ARBs (93%), β-αποκλειστές (70%), ανταγωνιστές αλδοστερόνης (70%), και διουρητικά (84%).

Οι Πιθανότητες Mann-Whitney του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου της παγκόσμιας κατάταξης ήταν 0,907 (95% CI 0,72, 1,14), αριθμητικά υπέρ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνη (βλ. Πίνακα 4). Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και η εναλαπρίλη έδειξαν συγκρίσιμες κλινικά σχετικές βελτιώσεις στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της κατηγορίας NYHA/ROSS και στη μεταβολή της βαθμολογίας PGIS σε σύγκριση με την έναρξη. Την εβδομάδα 52, οι μεταβολές της λειτουργικής κατηγορίας NYHA/ROSS από την έναρξη ήταν: βελτιωμένες στο 37,7% και 34,0%, αμετάβλητες στο 50,6% και 56,6%, χειρότερες στο 11,7% και 9,4% των ασθενών για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και την εναλαπρίλη αντίστοιχα. Παρόμοια, οι μεταβολές στη βαθμολογία PGIS από την έναρξη ήταν: βελτιωμένες στο 35,5% και 34,8%, αμετάβλητες στο 48,0% και 47,5%, χειρότερες στο 16,5% και 17,7% των ασθενών για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και την εναλαπρίλη αντίστοιχα. Το NT-proBNP μειώθηκε σημαντικά από τα αρχικά επίπεδα και στις δύο ομάδες θεραπείας. Το μέγεθος της μείωσης του NT-proBNP με το Entresto ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στο PARADIGM-HF. Επειδή η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη βελτίωσε τα αποτελέσματα και μείωσε το NT-proBNP στο PARADIGM-HF, οι μειώσεις του NT-proBNP σε συνδυασμό με τις συμπτωματικές και λειτουργικές βελτιώσεις

από τα αρχικά επίπεδα που παρατηρήθηκαν στο PANORAMA-HF θεωρήθηκαν εύλογη βάση για την εξαγωγή κλινικών οφελών σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Υπήρχαν πολύ λίγοι ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Πίνακας 4 Επίδραση της θεραπείας για το πρωτεύον τελικό σημείο παγκόσμιας κατάταξης στο PANORAMA-HF

	Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη N=187	Εναλαπρίλη N=188	Επίδραση θεραπείας
Πρωτεύον τελικό σημείο παγκόσμιας κατάταξης	Πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης (%)*	Πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης (%)*	Πιθανότητες** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

* Η πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης ή η πιθανότητα Mann-Whitney (MWP) της λαμβανόμενης θεραπείας υπολογίστηκε με βάση το ποσοστό των νικών στις συγκρίσεις κατά ζεύγη της συνολικής βαθμολογίας κατάταξης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη (κάθε υψηλότερη βαθμολογία υπολογίζεται ως μία νίκη και κάθε ίση βαθμολογία υπολογίζεται ως μισή νίκη).

** Οι πιθανότητες Mann Whitney υπολογίστηκαν ως οι υπολογιζόμενες (MWP) για την εναλαπρίλη διαιρούμενες με τις υπολογιζόμενες MWP για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, με απόδοση <1 υπέρ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και >1 υπέρ της εναλαπρίλης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία. Τα 26 mg, 51 mg και 103 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται στη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη είναι ισοδύναμα με τα αντίστοιχα 40 mg, 80 mg και 160 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και από 1 έτους έως <18 ετών και έδειξε ότι το φαρμακοκινητικό προφίλ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς είναι παρόμοιο.

Ενήλικες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διασπάται σε βαλσαρτάνη και το προφάρμακο σακουμπιτρίλης. Η σακουμπιτρίλη μεταβολίζεται περαιτέρω στον ενεργό μεταβολίτη LBQ657. Αυτά επιτυγχάνουν μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 2 ώρες, 1 ώρα και 2 ώρες, αντίστοιχα. Η από στόματος απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σακουμπιτρίλης και της βαλσαρτάνης εκτιμάται ότι είναι περισσότερη από 60% και 23%, αντίστοιχα.

Μετά από δύο φορές την ημέρα χορήγηση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, τα επίπεδα σταθερής κατάστασης της σακουμπιτρίλης, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης επιτυγχάνονται σε τρεις ημέρες. Σε σταθερή κατάσταση, η σακουμπιτρίλη και η βαλσαρτάνη δεν συσσωρεύονται σημαντικά, ενώ το LBQ657 συσσωρεύεται κατά 1,6 φορές. Η χορήγηση με τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στις συστηματικές εκθέσεις σακουμπιτρίλης, LBQ657 και βαλσαρτάνης. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η σακουμπιτρίλη, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με πρωτεΐνες του πλάσματος (94-97%). Με βάση τη σύγκριση των εκθέσεων στο πλάσμα και στο ENY, το LBQ657 διαπερνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε περιορισμένο βαθμό (0,28%). Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της βαλσαρτάνης και της σακουμπιτρίλης ήταν 75 λίτρα έως 103 λίτρα, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η σακουμπιτρίλη μετατρέπεται άμεσα σε LBQ657 από τις καρβοξυλεστεράσες 1β και 1γ. Το LBQ657 δεν μεταβολίζεται περαιτέρω σε σημαντικό βαθμό. Η βαλσαρτάνη μεταβολίζεται ελάχιστα, καθώς μόνο το 20% της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Στο πλάσμα έχει αναγνωριστεί ένας υδροξυλικός μεταβολίτης της βαλσαρτάνης σε χαμηλές συγκεντρώσεις (<10%).

Καθώς ο μεσολαβούμενος από ένζυμα του CYP450 μεταβολισμός της σακουμπιτρίλης και της βαλσαρτάνης είναι ελάχιστος, η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα ένζυμα του CYP450 δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική.

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδεικνύουν ότι η πιθανότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο CYP 450 είναι χαμηλή δεδομένου ότι υφίσταται περιορισμένος μεταβολισμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης μέσω των ενζύμων CYP450. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν επάγει ούτε αναστέλλει τα ένζυμα του CYP450.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, το 52-68% της σακουμπιτρίλης (κυρίως ως LBQ657) και περίπου το 13% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα ούρα. Το 37-48% της σακουμπιτρίλης (κυρίως ως LBQ657) και το 86% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα κόπρανα.

Η σακουμπιτρίλη, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη αποβάλλονται από το πλάσμα με μέση ημίσεια ζωής αποβολής ($T_{1/2}$) περίπου τις 1,43 ώρες, τις 11,48 ώρες και τις 9,90 ώρες, αντίστοιχα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης ήταν σχεδόν γραμμική σε ένα εύρος δοσολογίας της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης από 24 mg σακουμπιτρίλης/26 mg βαλσαρτάνης σε 97 mg σακουμπιτρίλης/103 mg βαλσαρτάνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε συσχετισμός μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστηματικής έκθεσης στο LBQ657 σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και της έκθεσης στη βαλσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η έκθεση του LBQ657 σε ασθενείς με μέτρια ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ήταν 1,4 έως και 2,2 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), η μεγαλύτερη ομάδα ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη PARADIGM-HF. Η έκθεση στην βαλσαρτάνη ήταν παρόμοια στους ασθενείς μέτριας και σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση. Ωστόσο, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες πλάσματος και, επομένως, είναι απίθανη η αποτελεσματική αφαίρεση με διύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις της σακουμπιτρίλης αυξήθηκαν κατά 1,5 και 3,4 φορές, του LBQ657 κατά 1,5 και 1,9 φορές και της βαλσαρτάνης κατά 1,2 και 2,1 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς εθελοντές. Όμως, σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις του LBQ657 αυξήθηκε κατά 1,47 και 3,08 φορές, αντίστοιχα και οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης αυξήθηκαν αντιστίχως κατά 1,09 και 2,20 φορές, σε σύγκριση με παρόμοια υγιή άτομα. Η

σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Επίδραση του φύλου

Η φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (σακουμπιτρίλη, LBQ657 και βαλσαρτάνη) είναι παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα (μελέτες στα συστατικά σακουμπιτρίλη και βαλσαρτάνη και/ή σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη) δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Η θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης οδήγησε σε αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους σε δόσεις ≥ 49 mg σακουμπιτρίλης/51 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα ($\leq 0,72$ φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο [MRHD] με βάση την AUC) και σε κουνέλια σε δόσεις $\geq 4,9$ mg σακουμπιτρίλης/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα (2 φορές και 0,03 φορές τη MRHD με βάση την AUC της βαλσαρτάνης και του LBQ657, αντίστοιχα). Είναι τερατογόνο με βάση τη χαμηλή επίπτωση υδροκέφαλου στο έμβρυο, που σχετίζεται με τοξικές δόσεις για τη μητέρα, η οποία παρατηρήθηκε σε κουνέλια σε δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης $\geq 4,9$ mg σακουμπιτρίλης/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα. Καρδιαγγειακές ανωμαλίες (κυρίως καρδιομεγαλία) παρατηρήθηκαν σε εμβρυϊκά κουνέλια σε μη τοξική δόση για την μητέρα (1,46 mg σακουμπιτρίλης/1,54 mg valsartan/kg/day). Μια μικρή αύξηση σε δύο εμβρυϊκές σκελετικές μεταβολές (παραμορφωμένο στερνίδιο, στερνίδιο διμερούς οστεοποίησης) παρατηρήθηκαν σε κουνέλια με δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης 4,9 mg σακουμπιτρίλης/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στο έμβρυο οφείλονται στην ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

Η θεραπεία με σακουμπιτρίλη κατά την διάρκεια οργανογένεσης είχε ως αποτέλεσμα την εμβρυϊκή θνησιμότητα και εμβρυϊκή τοξικότητα (μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου και σκελετικές δυσμορφίες) σε κουνέλια με τοξικές δόσεις για την μητέρα (500 mg/kg/ημέρα, 5,7 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657). Μια ελάχιστη καθυστέρηση γενικά στην οστεοποίηση παρατηρήθηκε σε δόσεις >50 mg/kg/ημέρα. Η διαπίστωση αυτή δεν θεωρείται δυσμενής. Δεν υπήρχαν ενδείξεις εμβρυϊκής τοξικότητας και τερατογένεσης σε κουνέλια που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη. Το εμβρυϊκό επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) για τη σακουμπιτρίλη ήταν το ελάχιστο 750 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 200 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια (2,2 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657).

Μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους που διεξήχθησαν με τη σακουμπιτρίλη σε υψηλές δόσεις έως και 750 mg/kg/ημέρα (2,2 φορές τη MRHD με βάση την AUC) και τη βαλσαρτάνη σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα (0,86 φορές την MRHD με βάση την AUC) υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, της κύησης και του θηλασμού μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την επιβίωση του νεογνού.

Λοιπά προκλινικά ευρήματα

Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

Οι επιδράσεις της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στις συγκεντρώσεις του β-αμυλοειδούς στο ENY και στον εγκεφαλικό ιστό αξιολογήθηκαν σε νεαρούς (ηλικίας 2-4 ετών) πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (24 mg σακουμπιτρίλης/26 mg βαλσαρτάνης /kg/ημέρα) για δύο εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση του Αβ στο ENY σε πιθήκους cynomolgus, αυξάνοντας τα επίπεδα των Αβ1-40, 1-42 και 1-38 στο ENY. Δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του Αβ στον εγκέφαλο. Αυξήσεις των Αβ1-40 και 1-42 στο ENY δεν παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς

εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1). Επιπλέον, σε μία τοξικολογική μελέτη σε πθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη στα 146 mg σακουμπιτρίλης/154 mg βαλσαρτάνης /kg/ημέρα για 39 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε ένδειξη για αμυλοειδείς πλάκες στον εγκέφαλο. Το περιεχόμενο αμυλοειδούς, ωστόσο, δεν αξιολογήθηκε ποσοτικά σε αυτή τη μελέτη.

Σακουμπιτρίλη

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), παρατηρήθηκε μείωση στην ανάπτυξη της οστικής μάζας σε σχέση με την ηλικία και την οστική επιμήκυνση περίπου στο διπλάσιο της έκθεσης AUC στον ενεργό μεταβολίτη της σακουμπιτρίλης, LBQ657, με βάση την παιδιατρική κλινική δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης των 3,1 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Ο μηχανισμός αυτών των ευρημάτων σε νεαρούς αρουραίους, και κατά συνέπεια, η συνάφεια με τον ανθρώπινο παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστος. Σε μελέτη με ενήλικες αρουραίους παρατηρήθηκε μόνο μία ελάχιστη παροδική ανασταλτική επίδραση στην οστική πυκνότητα, αλλά όχι σε άλλες παραμέτρους σχετικές με την ανάπτυξη των οστών, υποδεικνύοντας ότι δεν παρουσιάστηκε σχετική επίδραση της σακουμπιτρίλης στα οστά ενήλικων αρουραίων υπό κανονικές συνθήκες. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί η ήπια παροδική παρέμβαση της σακουμπιτρίλης με τη πρόωμη φάση της επώλυσης του κατάγματος σε ενήλικες. Κλινικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (μελέτη PANORAMA-HF) δεν έδειξαν στοιχεία ότι η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει επίδραση στο σωματικό βάρος, το ύψος, την περίμετρο της κεφαλής και το ποσοστό καταγμάτων. Η οστική πυκνότητα δεν μετρήθηκε στη μελέτη. Τα μακροχρόνια δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (PANORAMA-HF OLE) δεν έδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στην ανάπτυξη (οστών) ή στα ποσοστά καταγμάτων.

Βαλσαρτάνη

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), χαμηλές δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα προκάλεσε επίμονες μη αναστρέψιμες μεταβολές των νεφρών που συμπεριλαμβάνουν σωληνοειδή νεφροπάθεια (μερικές φορές συνοδεύεται από νέκρωση των επιθηλιακών σωληναρίων) και της πυελικής διαστολή. Αυτές οι νεφρικές μεταβολές αντιπροσωπεύουν μια αναμενόμενη υπερβολική φαρμακολογική επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και των αναστολέων τύπου I της αγγιοτενσίνης II. Τέτοιες επιδράσεις παρατηρούνται εάν οι αρουραίοι λαμβάνουν θεραπεία κατά την διάρκεια των πρώτων 13 ημερών της ζωής τους. Αυτή η περίοδος συνάδει με 36 εβδομάδες ανθρώπινης κύησης, η οποία θα μπορούσε περιστασιακά να επεκταθεί έως και 44 εβδομάδες μετά τη σύλληψη στους ανθρώπους. Η λειτουργική νεφρική ωρίμανση είναι μια συνεχής διαδικασία εντός του πρώτου έτους της ζωής στον άνθρωπο. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η κλινική σημασία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους, ενώ τα προκλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν ανησυχία για την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του 1 έτους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του κοκκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Στεατικό μαγνήσιο
Πυρίτιο κolloειδές άνυδρο
Τάλκη

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Βασικό βουτυλιωμένο μεθακρυλικό συμπολυμερές
Τάλκη
Στεατικό οξύ
Νάτριο λαουρυλοθειικό

Συστατικά κελύφους καψακίου

Entresto 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Entresto 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο(E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E172)
Αμμωνίας διάλυμα (συμπυκνωμένο)
Καλίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες τύπου blister PA/AL/PVC.

Entresto 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Συσκευασία: 60 καψακίων

Entresto 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Συσκευασία: 60 καψακίων

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να καθοδηγούνται να ανοίγουν προσεκτικά το(α) καψάκιο(α) για να αποφεύγεται η διαρροή ή η διασπορά του περιεχομένου του καψακίου στον αέρα. Συνιστάται να κρατάτε το καψάκιο σε όρθια θέση με το έγχρωμο καπάκι στο επάνω μέρος και να τραβάτε το καπάκι μακριά από το σώμα του καψακίου

Το περιεχόμενο του καψακίου πρέπει να περιχύνεται σε 1 έως 2 κουταλάκια του γλυκού μαλακής τροφής σε ένα μικρό δοχείο.

Η τροφή που περιέχει τα κοκκία πρέπει να καταναλώνεται αμέσως.

Τα κενά κελύφη των καψακίων πρέπει να απορρίπτονται αμέσως.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Entresto 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

EU/1/15/1058/024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουνίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02 Μαΐου 2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ

Entresto 24 mg/26 mg (28 tabs): €66,59

Entresto 49 mg/51 mg (56 tabs): €128,56

Entresto 97 mg/103 mg (56 tabs): €128,33

Ημερομηνία δελτίου τιμών: 04/01/2025. Σε περίπτωση τροποποίησης του Δ.Τ. ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει.

Τρόπος διάθεσης: Με ιατρική συνταγή

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για **ΟΛΑ** τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

12οΧλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας

144 51, Μεταμόρφωση Αττικής

Τηλ: + 30 210 28 11712

Φαξ: +30 210 28 12 014

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ :

Τηλ.: + 30 210 28 28 812

+ 30 210 2897200

(εκτός ωρών γραφείου)

E-mail: drug_safety.greece@novartis.com

FA- 11452162