

1. IME ZDRAVILA

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrila in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 48,6 mg sakubitrila in 51,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrila in 102,8 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

Vijoličasto bela ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, brez razdelilne zareze in z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "LZ" na drugi. Tablete so velike približno 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumena ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, brez razdelilne zareze in z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "L1" na drugi. Tablete so velike približno 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rožnata ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, brez razdelilne zareze in z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "L11" na drugi. Tablete so velike približno 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Srčno popuščanje pri odraslih

Zdravilo Entresto je indicirano za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

Srčno popuščanje pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Entresto je indicirano za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščanja s sistolično disfunkcijo levega prekata pri otrocih in mladostnikih, ki so stari eno leto ali več (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Splošni vidiki

Zdravila Entresto se ne sme odmerjati sočasno z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACE – Angiotensin-Converting Enzyme) ali blokatorjem receptorjev za angiotenzin II (ARB - Angiotensin II Receptor Blocker). Zaradi možnega tveganja za pojav angiodema pri sočasni uporabi z zaviralcem ACE, se ga ne sme uvesti prej kot po preteku vsaj 36 ur od prekinitve zdravljenja z zaviralcem ACE (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Valsartan, ki ga vsebuje zdravilo Entresto, ima boljšo biološko uporabnost kot valsartan v drugih zdravilih v obliki tablet, ki so dostopna na trgu (glejte poglavje 5.2).

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, mora vzeti samo naslednji odmerek po razporedu.

Srčno popuščanje pri odraslih

Priporočeni začetni odmerek zdravila Entresto je ena tableta 49 mg/51 mg dvakrat na dan, razen v spodaj opisanih primerih. Odmerek je treba v 2-4 tednu podvojiti do ciljnega odmerka, ki je ena tableta 97 mg/103 mg dvakrat na dan, in pri tem upoštevati, kako bolnik prenaša zdravilo (glejte poglavje 5.1).

Če imajo bolniki težave s prenašanjem zdravila (sistolični krvni tlak, ki ne presega ali je enak 95 mmHg, simptomatsko hipotenzijo, hiperkaliemijo, moteno delovanje ledvic), je priporočeno prilagajanje odmerjanja sočasnih zdravil oziroma začasno zmanjšanje odmerka ali prekinitve odmerjanja zdravila Entresto (glejte poglavje 4.4).

V študiji PARADIGM-HF so bolnikom zdravilo Entresto dajali v kombinaciji z drugimi zdravili za srčno popuščanje, namesto zaviralcev ACE ali drugih blokatorjev receptorjev za angiotenzin II (ARBs) (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, ki sočasno z drugimi zdravili za srčno popuščanje niso jemali zaviralcev ACE ali blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali so jemali majhne odmerke teh zdravil, je na voljo le malo izkušenj, zato je pri uporabi zdravila Entresto pri teh bolnikih priporočen začetni odmerek 24 mg/26 mg dvakrat na dan in počasna titracija odmerka (podvajanje odmerka na 3-4 tedne) (glejte »Študija TITRATION« v poglavju 5.1).

Zdravljenja se ne sme uvesti bolnikom, pri katerih koncentracija kalija v serumu presega 5,4 mmol/l ali imajo sistolični krvni tlak pod 100 mmHg (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom večjim od ali enakim 100 mmHg do 110 mmHg velja razmisliti o začetnem odmerku 24 mg/26 mg dvakrat na dan.

Srčno popuščanje pri pediatričnih bolnikih

V preglednici 1 so navedeni priporočeni odmerki za pediatrične bolnike. Priporočeni odmerek je treba jemati peroralno dvakrat na dan. Odmerek je treba zvečevati na vsaka 2-4 tedne do ciljnega odmerka in pri tem upoštevati, kako bolnik prenaša zdravilo.

Filmsko obložene tablete zdravila Entresto niso primerne za otroke s telesno maso manj kot 40 kg. Za te bolnike je na voljo zdravilo Entresto v obliki zrn.

Preglednica 1 Priporočena titracija odmerka

Telesna masa bolnika	Odmerek je treba dati dvakrat na dan			
	polovični začetni odmerek*	začetni odmerek	vmesni odmerek	ciljni odmerek
pediatrični bolniki s telesno maso manj kot 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
pediatrični bolniki s telesno maso najmanj 40 kg in manj kot 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
pediatrični bolniki s telesno maso najmanj 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Polovični začetni odmerek je priporočen za bolnike, ki prej niso prejeli zaviralca ACE ali blokatorja receptorjev za angiotenzin II ali so prejeli majhne odmerke teh zdravil, za bolnike z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije [eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate] < 60 ml/min/1,73 m²) in za bolnike z blago okvaro jeter (glejte posebne skupine bolnikov).

[#] Odmerki 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg in 3,1 mg/kg se nanašajo na skupno količino sakubitrida in valsartana, ki jo je treba bolniku dati v obliki zrn.

Za bolnike, ki prej sočasno niso prejeli nobenega zaviralca ACE ali blokatorja receptorjev za angiotenzin II ali so prejeli majhne odmerke teh zdravil, je priporočen polovični začetni odmerek. Za pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 40 kg in manj kot 50 kg je priporočen začetni odmerek 0,8 mg/kg dvakrat na dan (v obliki zrn). Po uvedbi je treba odmerek zvečati na standardni začetni odmerek v skladu s priporočeno titracijo odmerka v preglednici 1 in ga prilagajati na vsake 3-4 tedne.

Na primer, pediatrični bolnik, ki ima telesno maso 25 kg in prej ni prejel zaviralca ACE, naj začne s polovico standardnega začetnega odmerka, kar pomeni 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dvakrat na dan v obliki zrn, ki so v kapsulah za odpiranje. Po zaokrožitvi na najbližje število celih kapsul to pomeni 2 kapsuli z vsebnostjo 6 mg/6 mg sakubitrid/valsartana dvakrat na dan.

Zdravila se ne sme uvesti bolnikom, pri katerih koncentracija kalija v serumu presega 5,3 mmol/l ali imajo sistolični krvni tlak pod 5. percentilo za starost bolnika. Če imajo bolniki težave s prenašanjem zdravila (sistolični krvni tlak pod 5. percentilo za starost bolnika, simptomatsko hipotenzijo, hiperkaliemijo, moteno delovanje ledvic), je priporočeno prilagajanje odmerjanja sočasno uporabljenih zdravil oziroma zmanjšanje odmerka ali prekinitev jemanja zdravila Entresto (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri starejših bolnikih je treba odmerek prilagoditi njihovi ledvični funkciji.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (z eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) je treba razmisliti o polovičnem začetnem odmerku. Ker je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) na voljo

zelo malo kliničnih izkušenj (glejte poglavje 5.1), je pri uporabi zdravila Entresto potrebna previdnost in je priporočen polovični začetni odmerek. Za pediatrične bolnike s telesno maso od 40 kg do manj kot 50 kg je priporočen začetni odmerek 0,8 mg/kg dvakrat na dan (v obliki zrn). Po uvedbi je treba odmerek zvečevati na vsaka 2-4 tedne v skladu s priporočeno titracijo odmerka.

Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih izkušenj in uporaba zdravila Entresto pri teh bolnikih ni priporočena.

Okvara jeter

Pri odmerjanju zdravila Entresto bolnikom z blago okvaro jeter (stopnja A po klasifikaciji Child-Pugh) prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (stopnja B po klasifikaciji Child-Pugh) ali z vrednostmi aspartat aminotransferaze (AST)/alanin aminotransferaze (ALT), ki več kot dvakrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti, je na voljo le malo kliničnih izkušenj. Pri teh bolnikih je pri uporabi zdravila Entresto potrebna previdnost in je priporočen polovični začetni odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Za pediatrične bolnike s telesno maso od 40 kg do manj kot 50 kg je priporočen začetni odmerek 0,8 mg/kg dvakrat na dan (v obliki zrn). Po uvedbi je treba odmerek zvečevati na vsaka 2-4 tedne v skladu s priporočeno titracijo odmerka.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (stopnja C po klasifikaciji Child-Pugh) je uporaba zdravila Entresto kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Entresto pri otrocih, starih manj kot 1 leto, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Entresto je mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode. Deljenje ali drobljenje tablet ni priporočeno.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sočasna uporaba z zaviralci ACE (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Zdravila Entresto se ne sme odmerjati prej kot po preteku 36 ur od prekinitve zdravljenja z zaviralcem ACE.
- Anamneza angioedema zaradi predhodnega zdravljenja z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev za angiotenzin (glejte poglavje 4.4).
- Dedni ali idiopatski angioedem (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali pri bolnikih z okvaro ledvic (z eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza (glejte poglavje 4.2).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS – Renin Angiotensin-Aldosterone System)

- Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zaviralcem ACE je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.3). Zdravljenja s sakubitril/valsartanom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od jemanja zadnjega odmerka zaviralca ACE. Če bolnik preneha z zdravljenjem s sakubitril/valsartanom, se zdravljenja z zaviralcem ACE ne sme uvesti

prej kot po preteku 36 ur od jemanja zadnjega odmerka sakubitril/valsartana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

- Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z direktnim zaviralcem renina, kot je aliskiren, ni priporočena (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali pri bolnikih z okvaro ledvic (z eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).
- Zdravilo Entresto vsebuje valsartan, zato se ga ne sme jemati sočasno z drugim zdravilom, ki vsebuje blokator receptorjev za angiotenzin (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Hipotenzija

Zdravila se ne sme uvesti, če sistolični krvni tlak pri odraslem bolniku ne znaša ≥ 100 mmHg oziroma če pri pediatričnem bolniku ne presega vrednosti 5. percentile za njegovo starost. Uporabe zdravila pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom pod navedenimi vrednostmi niso proučevali (glejte poglavje 5.1). Pri odraslih bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o primerih simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, pri bolnikih z ledvično boleznijo in bolnikih z nizkim sistoličnim krvnim tlakom (< 112 mmHg). Ob uvedbi zdravljenja oziroma med titriranjem odmerka sakubitril/valsartana je treba rutinsko spremljati krvni tlak. Če pride do hipotenzije, je priporočeno začasno zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja s sakubitril/valsartanom (glejte poglavje 4.2). Razmisliti je treba o prilagajanju odmerjanja diuretikov, sočasno uporabljenih antihipertenzivov in odpravljanju drugih vzrokov hipotenzije (na primer hipovolemije). Verjetnost za simptomatsko hipotenzijo je večja pri bolnikih s hipovolemijo, do katere pride zaradi na primer zdravljenja z diuretiki, diete z zmanjšanim vnosom soli, diareje ali bruhanja. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja s sakubitril/valsartanom, vendar je pri izvajanju takšnih korektivnih ukrepov potreben skrben razmislek zaradi tveganja za volumsko preobremenitev.

Okvara ledvic

Pregled bolnikov s popuščanjem srca mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije. Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic je tveganje za razvoj hipotenzije večje (glejte poglavje 4.2). Izkušnje z bolniki s hudo okvaro ledvic (z eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), je zelo malo in pri teh bolnikih je tveganje za hipotenzijo lahko najbolj povečano (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih izkušenj in uporaba sakubitril/valsartana pri teh bolnikih ni priporočena.

Poslabšanje delovanja ledvic

Uporaba sakubitril/valsartana je lahko povezana z zmanjšanim delovanjem ledvic. Dehidracija ali sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs – Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) lahko to tveganje še dodatno povečata (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s klinično pomembnim zmanjšanjem delovanja ledvic je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka zdravila.

Hiperkaliemija

Zdravljenja se ne sme uvesti, če vrednost kalija v serumu presega 5,4 mmol/l pri odraslih bolnikih oziroma presega 5,3 mmol/l pri pediatričnih bolnikih. Uporaba sakubitril/valsartana je lahko povezana s povečanjem tveganja za hiperkaliemijo, lahko pa pride tudi do hipokaliemije (glejte poglavje 4.8). Priporočeno je spremljanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okvara ledvic, sladkorna bolezen, ali hipoaldosteronizem, oziroma pri bolnikih na dieti s povečanim vnosom kalija ali tistih, ki prejema antagoniste mineralokortikoidnih (aldosteronskih) receptorjev (glejte poglavje 4.2). Če pri bolnikih pride do klinično pomembne hiperkaliemije, je priporočeno prilagajanje odmerkov sočasno uporabljenih zdravil ali začasno zmanjšanje odmerka oziroma

prekinitve odmerjanja. Če vrednost kalija v serumu presega 5,4 mmol/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili s sakubitril/valsartanom, so poročali o angioedemu. Če pride do angioedema, je treba zdravljenje s sakubitril/valsartanom takoj ukiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi angioedema niso v celoti in trajno odpravljeni. Bolnikom zdravila ne smemo ponovno uvesti. V primerih potrjenega angioedema, pri katerem je bilo otekanje omejeno le na obraz in ustnice, se je stanje večinoma popravilo brez zdravljenja, pri čemer je bila za lajšanje simptomov koristna uporaba antihistaminikov.

Angioedem povezan z edemom grla je lahko smrten. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, kar lahko povzroči zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti z ustreznim zdravljenjem, na primer z apliciranjem raztopine adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) in/ali z ukrepi nujnimi za zagotavljanje prehodnosti dihalnih poti.

Bolnikov z angioedemom v anamnezi niso proučevali. Pri njih je lahko tveganje za angioedem večje, zato je pri uporabi sakubitril/valsartana pri teh bolnikih priporočena previdnost. Uporaba sakubitril/valsartana je kontraindicirana pri bolnikih z anamnezo angioedema, povezanega s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev za angiotenzin, ali z dednim ali idiopatskim angioedemom (glejte poglavje 4.3).

Bolniki črne rase so bolj nagnjeni k razvoju angioedema (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, vključno z valsartanom, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s sakubitril/valsartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Bolniki s stenozo ledvične arterije

Pri bolnikih z obojestransko ali enostransko stenozo ledvične arterije lahko uporaba sakubitril/valsartana zveča koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Pri bolnikih s stenozo ledvične arterije je potrebna previdnost, priporočeno pa je spremljanje delovanja ledvic.

Bolniki, ki so po funkcionalni klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA- New York Heart Association) uvrščeni v razred IV

Zaradi majhnega obsega izkušenj v populaciji bolnikov, ki so po funkcionalni klasifikaciji NYHA uvrščeni v razred IV, je pri uvajanju sakubitril/valsartana tem bolnikom potrebna previdnost.

Natriuretični peptid tipa B (možganski natriuretični peptid; BNP – B-type Natriuretic Peptide)

Pri bolnikih, ki prejemaajo sakubitril/valsartan, možganski natriuretični peptid (BNP) ni primeren biološki označevalec srčnega popuščanja, saj je substrat neprilizina (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (stopnja B po klasifikaciji Child-Pugh) oziroma z vrednostmi aspartat aminotransferaze (AST)/alanin aminotransferaze (ALT), ki več kot dvakrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti, je na voljo le malo kliničnih izkušenj. Pri teh bolnikih je lahko izpostavljenost zdravilu povečana, varnost uporabe pa ni dokazana. Pri uporabi zdravila pri teh bolnikih je zato priporočena previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (stopnja C po klasifikaciji Child-Pugh) je uporaba sakubitril/valsartana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Psihiatrične motnje

Z uporabo sakubitril/valsartana povezujejo psihiatrične dogodke, kot so halucinacije, paranoja in motnje spanja v okviru psihotičnih dogodkov. Če pri bolniku pride do takih dogodkov, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s sakubitril/valsartanom.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerak 97 mg/103 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, ki so razlog za kontraindikacije

Zaviralci ACE

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in zaviralcev ACE je kontraindicirana, saj sočasno zaviranje neprilizina (NEP) in ACE lahko poveča tveganje za angioedem. Zdravljenja s sakubitril/valsartanom se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od jemanja zadnjega odmerka zaviralca ACE. Zdravljenja z zaviralcem ACE se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od jemanja zadnjega odmerka sakubitril/valsartana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Aliskiren

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali pri bolnikih z okvaro ledvic (z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3). Uporaba sakubitril/valsartana v kombinaciji z direktnimi zaviralci renina, kot je aliskiren, ni priporočena (glejte poglavje 4.4). Uporaba sakubitril/valsartana v kombinaciji z aliskirenom bi lahko povzročila povečanje pogostnosti neželenih učinkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Interakcije, zaradi katerih sočasna uporaba ni priporočena

Sakubitril/valsartan vsebuje valsartan, zato se ga ne sme odmerjati sočasno z drugim zdravilom, ki vsebuje blokator receptorjev za angiotenzin (glejte poglavje 4.4).

Interakcije, zaradi katerih je potrebna previdnost

Substrati prenašalcev za organske anione – OATP1B1 in OATP1B3, na primer statini

Podatki *in vitro* kažejo, da sakubitril zavira prenašalca OATP1B1 in OATP1B3, zato bi uporaba zdravila Entresto lahko povečala sistemsko izpostavljenost substratom OATP1B1 in OATP1B3, kot so statini. Sočasna uporaba sakubitril/valsartana je do 2-krat zvečala $C_{\max}$ atorvastatina in njegovih presnovkov in do 1,3-krat povečala AUC. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana s statini je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi simvastatina in zdravila Entresto niso opazili nobenih klinično pomembnih interakcij.

Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), vključno s sildenafilom

Pri bolnikih, ki so imeli hipertenzijo in so dosegli stanje dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju sakubitril/valsartana, je dodatek enkratnega odmerka sildenafila povzročil bistveno večje znižanje krvnega tlaka kot odmerjanje samo sakubitril/valsartana. Iz tega razloga je pri uvedbi sildenafila ali katerega od drugih zaviralcev PDE5 bolnikom, ki prejemajo sakubitril/valsartan, potrebna previdnost.

Kalij

Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem (triamterena, amilorida), antagonistov aldosteronskih receptorjev (npr. spironolaktona, eplerenona), nadomestkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih učinkovin (kot je heparin) lahko poviša vrednosti kalija in kreatinina v

serumu. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana in navedenih zdravil je priporočeno spremljanje vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (koksibi; COX-2)

Pri starejših bolnikih, bolnikih s hipovolemijo (vključno z bolniki, ki prejemajo diuretike) in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic lahko sočasna uporaba sakubitril/valsartana in nesteroidnih protivnetnih zdravil povečuje tveganje za poslabšanje delovanja ledvic. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo sakubitril/valsartan in nesteroidna protivnetna zdravila, je zato priporočeno spremljanje ledvičnega delovanja v času uvedbe ali spreminjanja zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE ali blokatorjev receptorjev za angiotenzin II, vključno s sakubitril/valsartanom, so poročali o reverzibilnem zvečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovega toksičnega delovanja, zato uporaba te kombinacije ni priporočena. Če se pokaže, da je treba uporabiti tako kombinacijo, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu. Če bolnik uporablja tudi diuretik, je lahko tveganje za toksično delovanje litija dodatno povečano.

Furosemid

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in furosemda ni vplivala na farmakokinetiko sakubitril/valsartana, je pa zmanjšala C_{max} furosemda za 50 % in njegovo AUC za 28 %. Medtem ko se volumen izločenega urina ni bistveno spremenil, pa se je izločanje natrija z urinom zmanjšalo v času od 4 do 24 ur po sočasnem dajanju. V študiji PARADIGM-HF se pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, povprečni dnevni odmerek furosemda ni spreminjal od izhodišča do konca študije.

Nitrati, na primer nitroglicerina

Med sakubitril/valsartanom in intravensko apliciranim nitroglicerinom (gliceriltrinitratom) ni bilo nobenih interakcij povezanih z znižanjem krvnega tlaka. Sočasna uporaba nitroglicerina in sakubitril/valsartana je bila povezana z razliko med zdravljenjema v srčni frekvenci za 5 utripov na minuto v primerjavi z uporabo samo nitroglicerina. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana in sublingvalne, peroralne ali transdermalne oblike organskih nitratov lahko pride do podobnih učinkov na srčno frekvenco. Prilaganje odmerkov načeloma ni potrebno.

Prenašalci OATP in MRP2

Presnovek sakubitrila, ki izkazuje delovanje (presnovek LBQ657), in valsartan sta substrata prenašalcev OATP1B1, OATP1B3, OAT1 in OAT3, valsartan pa je tudi substrat MRP2 (Multidrug Resistance-associated Protein 2). Iz tega razloga lahko sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zaviralci OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (kot sta rifampicin in ciklosporin), OAT1 (kot sta tenofovir in cidofovir) ali MRP2 (kot je ritonavir) poveča sistemsko izpostavljenost presnovku LBQ657 oziroma valsartanu. Pri uvedbi ali prenehanju sočasnega zdravljenja s takšnimi zdravili je zato potrebna ustrezna pozornost.

Metformin

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in metformina je znižala vrednosti tako C_{max} kot AUC metformina za 23 %. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Iz tega razloga je pri bolnikih, ki prejemajo metformin, ob uvedbi sakubitril/valsartana treba oceniti bolnikov klinični status.

Zdravila brez pomembnih interakcij

Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana z naslednjimi zdravili niso opazili klinično pomembnih interakcij: digoksin, varfarin, hidroklorotiazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol ali kombinacija levonorgestrela in etinilestradiola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V prvem trimesečju nosečnosti uporaba sakubitril/valsartana ni priporočena, v drugem in tretjem trimesečju pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Valsartan

Epidemiološki podatki niso prepričljivo potrdili tveganja za teratogeno delovanje pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II iz nadzorovanih epidemioloških raziskav, lahko podobno tveganje obstaja tudi pri tej skupini zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na uporabo drugih antihipertenzivov z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če velja, da je nadaljnje zdravljenje z blokatorjem receptorjev za angiotenzin II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorjem receptorjev za angiotenzin II takoj ustaviti in, če je primerno, uvesti druga zdravila. Znano je, da izpostavljenost blokatorjem receptorjev za angiotenzin II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznena osifikacija lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija).

V primeru izpostavljenosti blokatorjem receptorjev za angiotenzin II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje. Otroke, katerih matere so prejemale blokatorje receptorjev za angiotenzin II, je treba skrbno opazovati glede hipotenzije (glejte poglavje 4.3).

Sakubitril

O uporabi sakubitrila pri nosečnicah ni na voljo nobenih podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Sakubitril/valsartan

O uporabi sakubitril/valsartana pri nosečnicah ni na voljo nobenih podatkov. Študije sakubitril/valsartana na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatki, ki jih je malo, kažejo, da se sakubitril in njegov aktivni presnovek LBQ657 v zelo majhnih količinah izločata v materino mleko, z ocenjenim relativnim odmerkom za dojenčke 0,01 % za sakubitril in 0,46 % za aktivni presnovek LBQ657, če ju doječe matere jemljejo v odmerku 24 mg/26 mg sakubitrila/valsartana dvakrat na dan. V istih podatkih je bil valsartan pod mejo zaznavnosti. Podatki o učinkih sakubitrila/valsartana na dojene novorojenčke/otroke so nezadostni. Zaradi možnega tveganja za neželene učinke na dojene novorojenčke/otroke uporaba zdravila Entresto pri doječih materah ni priporočena.

Plodnost

O vplivu sakubitril/valsartana na plodnost pri ljudeh podatkov ni na voljo. V študijah tega zdravila na podganah niso ugotovili okvar plodnosti samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sakubitril/valsartan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da občasno lahko pride do omotice ali utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem s sakubitril/valsartanom najbolj pogosto poročali pri odraslih, so bili hipotenzija (17,6 %), hiperkaliemija (11,6 %) in okvara ledvic (10,1 %) (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o pojavljanju angioedema (0,5 %) (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Prikaz neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in nato po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Prednostni izraz	Kategorija pogostnosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija*	zelo pogosti
	hipokaliemija	pogosti
	hipoglikemija	pogosti
	hiponatriemija	občasni
Psihiatrične motnje	halucinacije**	redki
	motnje spanja	redki
	paranoja	zelo redki
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
	glavobol	pogosti
	sinkopa	pogosti
	posturalna omotica	občasni
	mioklonus	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	pogosti
Žilne bolezni	hipotenzija*	zelo pogosti
	ortostatska hipotenzija	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti
Bolezni prebavil	diareja	pogosti
	navzea	pogosti
	gastritis	pogosti
	intestinalni angioedem	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	srbež	občasni
	izpuščaj	občasni
	angioedem*	občasni
Bolezni sečil	okvara ledvic*	zelo pogosti
	ledvična odpoved (odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic)	pogosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	astenija	pogosti

* glejte opis izbranih neželenih učinkov

** vključno s slušnimi in vidnimi halucinacijami

Opis izbranih neželenih učinkov

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o angioedemu. V študiji PARADIGM-HF so o angioedemu poročali pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z 0,2 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril. Angioedem so z večjo pogostnostjo opazili pri bolnikih črne rase, in sicer pri tistih, ki so prejeli sakubitril/valsartan (2,4 %), in tistih, ki so prejeli enalapril (0,5 %) (glejte poglavje 4.4).

Hiperkaliemija in vrednosti kalija v serumu

V študiji PARADIGM-HF so o hiperkaliemiji, in koncentraciji kalija v serumu > 5,4 mmol/l poročali pri 11,6 % oziroma 19,7 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, in pri 14,0 % oziroma 21,1 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril.

Krvni tlak

V študiji PARADIGM-HF so o hipotenziji in klinično pomembno znižanem sistoličnem krvnem tlaku (vrednosti < 90 mmHg in znižanju za > 20 mmHg od izhodiščne vrednosti) poročali pri 17,6 % oziroma 4,76 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z 11,9 % oziroma 2,67 % pri bolnikih, ki so prejeli enalapril.

Okvara ledvic

V študiji PARADIGM-HF so o okvari ledvic poročali pri 10,1 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, in pri 11,5 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril.

Pediatrična populacija

V študiji PANORAMA-HF so varnost sakubitril/valsartana v primerjavi z enalaprilom, ocenjevali v randomizirani, aktivno nadzorovani 52-tedenski študiji pri 375 pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem, starih od 1 meseca do manj kot 18 let. 215 bolnikov, ki so jih nato vključili v dolgoročno podaljšanje študije odprtega tipa (študija PANORAMA-HF OLE), so zdravili mediano 2,5 leta, največ 4,5 leta. Varnostni profil, ki so ga opazili v obeh študijah, je bil podoben varnostnemu profilu pri odraslih bolnikih. Varnostnih podatkov o uporabi pri bolnikih v starosti od 1 meseca do manj kot 1 leto je bilo malo.

Na voljo je le malo varnostnih podatkov o uporabi pri pediatričnih bolnikih z zmerno okvaro jeter ali z zmerno do hudo okvaro ledvic.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le malo podatkov. Pri zdravih odraslih prostovoljcih so proučevali odmerjanje enkratnega odmerka sakubitril/valsartana s 583 mg sakubitrila in 617 mg valsartana ter večkratnih odmerkov po 437 mg sakubitrila in 463 mg valsartana (v 14 dneh), kar so preiskovanci dobro prenašali.

Glede na to, da sakubitril/valsartan znižuje krvni tlak, je najbolj verjeten simptom prevelikega odmerjanja hipotenzija. V tem primeru je treba poskrbeti za simptomatsko zdravljenje.

Zdravila po vsej verjetnosti ni mogoče odstranjevati iz telesa s hemodializo, ker se v veliki meri veže na beljakovine (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs), druge kombinacije, oznaka ATC: C09DX04

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja sakubitril/valsartana je blokada angiotenzinskih receptorjev in zaviranje neprilizina, in sicer z aktivnim presnovkom predzdravila sakubitrila - s presnovkom LBQ657, ki zavira neprilizin (nevtralno endopeptidazo, NEP), hkrati pa z valsartanom blokira tudi receptor za angiotenzin II tipa 1 (AT1). Komplementarne srčno-žilne koristi sakubitril/valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem je mogoče pripisati delovanju presnovka LBQ657 (ta povečuje obseg delovanja peptidov, ki jih sicer razgrajuje neprilizin, kot so natriuretični peptidi) ter hkratnemu delovanju valsartana, ki blokira učinke angiotenzina II. Natriuretični peptidi delujejo tako, da aktivirajo membranski receptor z vključeno gvanilat-ciklazo, kar poveča koncentracijo sekundarnega obveščevalca cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP), to pa bi lahko povzročilo vazodilatacijo, natriurezo in diurezo, povečalo hitrost glomerulne filtracije in pretok krvi skozi ledvice, zaviralo sproščanje renina in aldosterona, zmanjšalo aktivnost simpatičnega živčnega sistema in delovalo antihipertrofično in antifibrotično.

Valsartan s selektivno blokado receptorja AT1 zavira negativne učinke angiotenzina II na srce, žilje in ledvice, zavira pa tudi od angiotenzina II odvisno sproščanje aldosterona. S tem preprečuje dolgotrajno aktiviranost renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS), ki bi sicer povzročala vazokonstrikcijo, zadrževanje natrija in tekočine v ledvicah, aktivirala rast in razmnoževanje celic in posledično omogočila maladaptivno remodeliranje srca in žilja.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamične učinke sakubitril/valsartana so ocenjevali po odmerjanju enkratnega odmerka oziroma večkratnih odmerkov zdravim osebam in bolnikom s srčnim popuščanjem: gre za pričakovane učinke pri hkratnem zaviranju neprilizina in RAAS. V 7-dnevni z valsartanom nadzorovani študiji pri bolnikih z zmanjšanim iztisnim deležem (HFrEF) je odmerjanje sakubitril/valsartana povzročilo začetno povečanje natriureze, zvečanje koncentracije cGMP v urinu in zmanjšanje plazemskih koncentracij srednjega dela predstopnje atrijskega natriuretičnega peptida (MR-proANP – Mid-Regional pro-Atrial Natriuretic Peptide,) in N-terminalnega dela predstopnje hormona možganskega natriuretičnega peptida (NT-proBNP – N-Terminal pro-hormone Brain Natriuretic Peptide) v primerjavi z uporabo valsartana. V 21-dnevni študiji pri bolnikih z zmanjšanim iztisnim deležem je uporaba sakubitril/valsartana značilno zvečala koncentraciji atrijskega natriuretičnega peptida (ANP) in cGMP v urinu in koncentracijo cGMP v plazmi ter znižala plazemske vrednosti

NT-proBNP, aldosterona in endotelina-1 v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Blokirani so bili tudi receptorji AT1, kar je dokazovalo povečanje aktivnosti renina v plazmi in zvečanje koncentracije renina v plazmi. V študiji PARADIGM-HF je sakubitril/valsartan znižal vrednost NT-proBNP v plazmi in zvečal koncentraciji BNP v plazmi ter cGMP v urinu v primerjavi z uporabo enalapрила. V študiji PANORAMA-HF so znižane vrednosti NT-proBNP v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi opazili v 4. in 12. tednu pri uporabi sakubitril/valsartana (za 40,2 % oziroma 49,8 %) in pri uporabi enalapрила (za 18,0 % oziroma 44,9 %). Vrednosti NT-proBNP so se med trajanjem študije še naprej zniževale in so v 52. tednu pri uporabi sakubitril/valsartana dosegle znižanje za 65,1 % od izhodiščnih vrednosti, pri uporabi enalapрила pa znižanje za 61,6 % od izhodiščnih vrednosti. BNP ni ustrezen biološki označevalec za spremljanje bolnikov s srčnim popuščanjem, ki se zdravijo s sakubitril/valsartanom, saj je BNP substrat neprilizina (glejte poglavje 4.4). NT-proBNP pa ni substrat neprilizina in je zato bolj ustrezen biološki označevalec.

V podrobni klinični študiji intervala Q-Tc pri zdravih moških enkratna odmerka sakubitril/valsartana z 194 mg sakubitрила in 206 mg valsartana ter s 583 mg sakubitрила in 617 mg valsartana nista vplivala na repolarizacijo srca.

Neprilizin je eden od številnih encimov, ki so vpleteni v odstranjevanje amiloida β ($A\beta$) iz možganov in cerebrospinalnega likvorja (CSF – CerebroSpinal Fluid). Dajanje sakubitril/valsartana v odmerku 194 mg sakubitрила in 206 mg valsartana enkrat na dan dva tedna je bilo pri zdravih osebah povezano z zvečanjem koncentracije amiloida β 1-38 v cerebrospinalnem likvorju v primerjavi s placebom, pri tem pa se koncentraciji amiloida β 1-40 in amiloida β 1-42 v cerebrospinalnem likvorju nista spremenili. Klinični pomen te ugotovitve ni znan (glejte poglavje 5.3).

Klinična učinkovitost in varnost

Jakosti 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg oziroma 97 mg/103 mg so v nekaterih publikacijah navajali kot odmerke 50 mg, 100 mg oziroma 200 mg.

Študija PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, ključna študija faze III, je bila multinacionalna, randomizirana, dvojno slepa študija z 8442 bolniki, v kateri so primerjali sakubitril/valsartan z enalaprilom, obe zdravili pa so poleg drugih zdravil za srčno popuščanje dajali odraslim bolnikom, ki so imeli kronično popuščanje srca razredov II-IV po klasifikaciji NYHA in zmanjšan iztisni delež (iztisni delež levega prekata [LVEF - Left Ventricular Ejection Fraction] ≤ 40 %, kar so kasneje spremenili na ≤ 35 %). Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz pogostnosti srčno-žilne smrti ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja. Bolniki, ki so imeli sistolični krvni tlak < 100 mmHg, hudo ledvično okvaro (z eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ali hudo okvaro jeter so bili izločeni v presejalnem (angl. screening) postopku in jih zato niso prospektivno ocenjevali.

Pred vključitvijo v študijo so bili bolniki ustrezno zdravljeni z zdravili, ki predstavljajo standard zdravljenja, med drugim z zaviralci ACE/ blokatorji receptorjev za angiotenzin (> 99 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (94 %), antagonisti mineralokortikoidnih (aldosteronskih) receptorjev (58 %) in diuretiki (82 %). Spremljanje bolnikov je trajalo mediano 27 mesecev, bolniki pa so bili zdravljeni do največ 4,3 leta.

Bolniki so morali prekiniti dotedanje zdravljenje z zaviralci ACE oziroma blokatorji receptorjev za angiotenzin in se vključiti v obdobje enojno slepega uvajalnega zdravljenja, v katerem so najprej prejeli enalapril v odmerku 10 mg dvakrat na dan, čemur je sledilo enojno slepo zdravljenje s sakubitril/valsartanom v odmerku 100 mg dvakrat na dan, nato pa so jim odmere zvečali na 200 mg dvakrat na dan (za podatke o prekinitvah zdravljenja v tem obdobju glejte poglavje 4.8). Po tem obdobju so jih vključili v obdobje randomiziranega dvojno slepega zdravljenja, v katerem so prejeli bodisi sakubitril/valsartan v odmerku 200 mg ali enalapril v odmerku 10 mg dvakrat na dan [sakubitril/valsartan (n=4209); enalapril (n=4233)].

Povprečna starost populacije v študiji je bila 64 let, 19 % bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Ob randomizaciji je imelo 70 % bolnikov srčno popuščanje razreda II, 24 % razreda III in 0,7 %

razreda IV po klasifikaciji NYHA. Povprečje iztisnega deleža levega prekata (LVEF) je znašalo 29 %, pri tem je imelo 963 (11,4 %) bolnikov izhodiščno vrednost iztisnega deleža levega prekata med $> 35 \%$ in $\leq 40 \%$.

V skupini s sakubitril/valsartanom je 76 % bolnikov ob koncu študije ostalo pri ciljnem odmerku 200 mg dvakrat na dan (povprečni dnevni odmerek je bil 375 mg). V skupini z enalaprilom je 75 % bolnikov ob koncu študije ostalo pri ciljnem odmerku 10 mg dvakrat na dan (povprečni dnevni odmerek je bil 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan je bil boljši kot enalapril, saj je zmanjšal tveganje za srčno-žilno smrt ali hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja na 21,8 % v primerjavi z zmanjšanjem na 26,5 % pri bolnikih, ki so prejeli enalapril. Absolutno zmanjšanje tveganja je znašalo 4,7 % za sestavljeni opazovani dogodek (srčno-žilna smrt ali hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja), 3,1 % za samo srčno-žilno smrt in 2,8 % za samo prvo hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja. Relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z enalaprilom je znašalo 20 % (glejte preglednico 3). Ta učinek je bil opazen že zgodaj in se je ohranil v celotnem poteku študije (glejte sliko 1). K zmanjšanju tveganja sta prispevali obe sestavini zdravila. Nenadna smrt je predstavljala 45 % srčno-žilnih smrti, njena pogostnost je bila pri bolnikih s sakubitril/valsartanom za 20 % manjša kot pri bolnikih z enalaprilom (razmerje ogroženosti [HR - Hazard Ratio]: 0,80; $p=0,0082$). Odpoved črpalne funkcije srca je predstavljala 26 % srčno-žilnih smrti, njena pogostnost je bila pri bolnikih s sakubitril/valsartanom za 21 % manjša kot pri bolnikih z enalaprilom (razmerje ogroženosti: 0,79, $p=0,0338$).

Zmanjšanje tveganja so dosledno opažali v vseh podskupinah, na katere so bolnike razdelili po spolu, starosti, rasni pripadnosti, geografski razporeditvi, razredu po klasifikaciji NYHA (II/III), iztisnem deležu, ledvični funkciji, anamnezi sladkorne bolezni ali hipertenzije, predhodnem zdravljenju srčnega popuščanja in prisotnosti atrijske fibrilacije.

Sakubitril/valsartan je izboljšal preživetje z značilnim zmanjšanjem umrljivosti iz kateregakoli vzroka za 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativno zmanjšanje tveganja je znašalo 16 % v primerjavi z uporabo enalapila (glejte preglednico 3).

Preglednica 3 **Učinek zdravljenja na sestavljeni primarni opazovani dogodek v celoti, na njegove posamezne dogodke in na umrljivost iz kateregakoli vzroka v času spremljanja, ki je mediano trajalo 27 mesecev**

	sakubitril/ valsartan N=4187 [#] n (%)	enalapril N=4212 [#] n (%)	razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	relativno zmanj- šanje tveganja	vrednost p***
primarni opazovani dogodek, sestavljen iz srčno-žilne smrti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Posamezni dogodki sestavljenega primarnega opazovanega dogodka					
srčno-žilna smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
prva hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Sekundarni opazovani dogodek					
umrljivost iz kateregakoli vzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

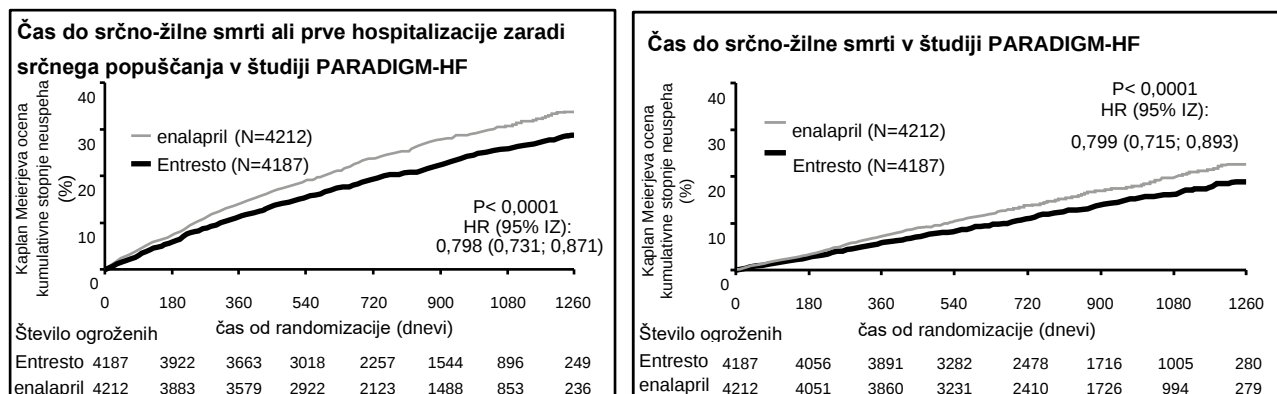
* primarni opazovani dogodek je bil opredeljen kot čas do prvega od dveh dogodkov: srčno-žilne smrti ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja

** srčno-žilna smrt vključuje vse bolnike, ki so umrli do vnaprej določenega datuma ne glede na predhodne hospitalizacije

*** vrednost p za enostranski test

[#] skupina bolnikov za celotno analizo (angl. full analysis set)

Slika 1 **Kaplan-Meierjevi krivulji za sestavljeni primarni opazovani dogodek in za samo srčno-žilno smrt**



Študija TITRATION

TITRATION je bila 12-tedenska študija varnosti in prenašanja zdravlila pri 538 bolnikih, ki so imeli kronično popuščanje srca razredov II-IV po klasifikaciji NYHA in sistolično disfunkcijo (iztisni delež levega prekata ≤ 35 %), pred vstopom v študijo pa še niso prejeli zaviralcev ACE ali blokatorjev receptorjev za angiotenzin ali pa so prejeli različne odmerke zaviralcev ACE ali blokatorjev receptorjev za angiotenzin. Bolniki so prejeli začetni odmerek sakubitril/valsartana 50 mg dvakrat na dan, nato pa so jim odmerek postopno zvečevali najprej na 100 mg dvakrat na dan, nato pa na ciljni odmerek 200 mg dvakrat na dan v okviru bodisi 3-tedenskega ali 6-tedenskega režima.

Med bolniki, ki prej še niso prejeli zaviralcev ACE ali blokatorjev receptorjev za angiotenzin ali pa so jih prejeli v majhnih odmerkih (enakovrednih < 10 mg enalapрила na dan), jih je več doseglo in

vztrajalo pri prejetju odmerka sakubitril/valsartana 200 mg, če so jim odmerek zvečevali v obdobju 6 tednov (84,8 %), kot če so jim odmerek zvečevali v obdobju 3 tednov (73,6 %). Skupno je 76 % bolnikov doseglo in vztrajalo pri prejetju ciljnega odmerka sakubitril/valsartana 200 mg dvakrat na dan brez prekinitve odmerjanja ali zmanjševanja odmerka v obdobju 12 tednov.

Pediatrična populacija

Študija PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, študija faze III, je bila multinacionalna, randomizirana, dvojno slepa študija, v kateri so primerjali sakubitril/valsartan in enalapril pri 375 pediatričnih bolnikih v starosti od 1 meseca do manj kot 18 let s srčnim popuščanjem zaradi sistemske sistolične disfunkcije levega prekata (LVEF ≤ 45 % oziroma sprememba diametra levega prekata med sistolo (FS – Fractional Shortening) $\leq 22,5$ %). Primarni namen študije je bil ugotoviti, ali je sakubitril/valsartan boljši od enalapila pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem, v 52-tedenskem obdobju zdravljenja, na podlagi opazovanega dogodka po globalni razvrstitvi (razvrstitev na osnovi več parametrov). Primarni opazovani dogodek po globalni razvrstitvi so določili z razvrščanjem bolnikov (od najslabšega do najboljšega izida) v kategorije na osnovi kliničnih dogodkov, kot so smrt, uvedba mehanske podpore za vzdrževanje življenjskih funkcij, uvrstitev na čakalno listo za nujno presaditev srca, poslabšanje srčnega popuščanja, merila funkcionalne zmogljivosti (klasifikacija NYHA/Ross) in simptomi srčnega popuščanja po navedbi bolnika (PGIS – Patient Global Impression Scale). V študijo niso vključevali bolnikov s sistemskimi motnjami desnega prekata ali z motnjami, pri katerih je delujoč samo en prekat, in bolnikov z restriktivno ali hipertrofično kardiomiopatijo. Ciljni vzdrževalni odmerek sakubitril/valsartana pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 1 leto, je bil 2,3 mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih od 1 leta do manj kot 18 let, pa 3,1 mg/kg dvakrat na dan, pri čemer je bil največji odmerek 200 mg dvakrat na dan. Ciljni vzdrževalni odmerek enalapila pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 1 leto, je bil 0,15 mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih od 1 leta do manj kot 18 let, pa 0,2 mg/kg dvakrat na dan, pri čemer je bil največji odmerek 10 mg dvakrat na dan.

V študiji je bilo 9 bolnikov starih od 1 meseca do manj kot 1 leto, 61 bolnikov je bilo starih od 1 leta do manj kot 2 leti, 85 bolnikov je bilo starih od 2 do manj kot 6 let, 220 bolnikov pa je bilo starih od 6 do manj kot 18 let. Ob izhodišču je bilo 15,7 % bolnikov uvrščenih v razred I, 69,3 % v razred II, 14,4 % v razred III in 0,5 % v razred IV po klasifikaciji NYHA/Ross. Povprečni iztisni delež levega prekata (LVEF) je bil 32 %. Najpogostejši osnovni vzroki srčnega popuščanja so bili povezani s kardiomiopatijo (63,5 %). Pred vstopom v študijo so bolnike najpogosteje zdravili z zaviralci ACE/blokatorji receptorjev za angiotenzin II (93 %), antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta (70 %), antagonistmi aldosterona (70 %) in diuretiki (84 %).

Vrednost obetov po Mann-Whitneyevem testu (angl. Mann-Whitney Odds) za primarni opazovani dogodek po globalni razvrstitvi je bila 0,907 (95-odstotni IZ: 0,72; 1,14), kar je numerično pomenilo prednost sakubitril/valsartana (glejte preglednico 4). Sakubitril/valsartan in enalapril sta pokazala primerljivo klinično pomembno izboljšanje glede sekundarnega končnega cilja, ki je bil sprememba uvrstitve v razrede po klasifikaciji NYHA/Ross in ocene PGIS v primerjavi z izhodiščnim stanjem. Do 52. tedna se je uvrstitev v razrede po funkcionalni klasifikaciji NYHA/Ross od izhodišča: izboljšala pri 37,7 % oziroma 34,0 %, ostala nespremenjena pri 50,6 % oziroma 56,6 % in se poslabšala pri 11,7 % oziroma 9,4 % bolnikov pri uporabi sakubitril/valsartana oziroma enalapila. Podobno se je ocena PGIS od izhodišča: izboljšala pri 35,5 % oziroma 34,8 %, ostala nespremenjena pri 48,0 % oziroma 47,5 % in se poslabšala pri 16,5 % oziroma 17,7 % bolnikov pri uporabi sakubitril/valsartana oziroma enalapila. Vrednost NT-proBNP se je v obeh študijskih skupinah precej znižala. V skupini z zdravilom Entresto je bil obseg znižanja vrednosti NT-proBNP podoben kot pri odraslih bolnikih s srčnim popuščanjem v študiji PARADIGM-HF. Ker je sakubitril/valsartan izboljšal izide in znižal vrednost NT-proBNP v študiji PARADIGM-HF, je znižanje vrednosti NT-proBNP skupaj s simptomatskimi in funkcionalnimi izboljšanimi od izhodišča, ki so jih opazili v študiji PANORAMA-HF, predstavljalo razumno osnovo za predvidevanje kliničnih izboljšanj pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem. Bolnikov, ki so bili stari manj kot 1 leto, je bilo premalo, da bi lahko ovrednotili učinkovitost sakubitril/valsartana v tej starostni skupini.

Preglednica 4 Učinek zdravljenja glede na primarni opazovani dogodek po globalni razvrstitvi v študiji PANORAMA-HF

	sakubitril/valsartan N=187	enalapril N=188	učinek zdravljenja
Primarni opazovani dogodek po globalni razvrstitvi	verjetnost za ugodnejši izid (%)*	verjetnost za ugodnejši izid (%)*	obeti** (95-odstotni IZ)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

* Verjetnost za ugodnejši izid ali Mann-Whitneyeva verjetnost (MWP – Mann-Whitney Probability) za posamezno zdravljenje so ocenili na osnovi odstotka dosežkov pri parnih primerjavah ocen po globalnih razvrstitvah pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli enalapril (vsaka višja ocena šteje kot en dosežek, vsaka izenačena ocena pa šteje kot pol dosežka).

** Vrednost obetov po Mann-Whitneyevem testu je izračunana kot ocena MWP za enalapril deljena z oceno MWP za sakubitril/valsartan, pri čemer vrednost obeta < 1 pomeni prednost za sakubitril/valsartan, vrednost obeta > 1 pa pomeni prednost za enalapril.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan, ki ga vsebuje sakubitril/valsartan, ima boljšo biološko uporabnost kot valsartan v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu. 26 mg, 51 mg oziroma 103 mg valsartana v zdravilu Entresto ustreza 40 mg, 80 mg oziroma 160 mg valsartana v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu.

Odrasla populacija

Absorpcija

Sakubitril/valsartan po peroralnem odmerjanju disociira v valsartan in sakubitril, ki je predzdravilo. Sakubitril se naprej presnovi v aktivni presnovek LBQ657. Navedene spojine dosežejo največjo koncentracijo v plazmi v 2 urah, v 1 uri oziroma v 2 urah. Peroralna absolutna biološka uporabnost sakubitrila oz. valsartana je ocenjena na več kot 60 % oz. 23 %.

Po odmerjanju sakubitril/valsartana dvakrat na dan dosežejo sakubitril, presnovek LBQ657 in valsartan stanje dinamičnega ravnovesja v treh dneh. Sakubitril in valsartan se v stanju dinamičnega ravnovesja ne kopičita bistveno, kopičenje presnovka LBQ657 pa je 1,6-kratno. Jemanje skupaj s hrano nima klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost sakubitrilu, presnovku LBQ657 in valsartanu. Sakubitril/valsartan je mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Sakubitril, presnovek LBQ657 in valsartan se veliki meri vežejo na beljakovine v plazmi (v 94-97 %). Na osnovi primerjave izpostavljenosti v plazmi in cerebrospinalnem likvorju je mogoče sklepati, da presnovek LBQ657 v manjši meri (0,28 %) prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Povprečni navidezni volumen porazdelitve valsartana znaša 75 litrov, sakubitrila pa 103 litre.

Biotransformacija

Sakubitril se s karboksilesterazama 1b in 1c hitro pretvori v presnovek LBQ657, ta pa se ne presnavlja naprej v pomembnem obsegu. Valsartan se zelo malo presnovi, saj je le 20 % odmerka mogoče prestreči v obliki presnovkov. V plazmi so odkrili hidroksilni presnovek valsartana v majhni koncentraciji (< 10 %).

Ker se sakubitril in valsartan presnavljata z encimi CYP450 le v minimalnem obsegu, pri sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na encime CYP450, ni pričakovati pomembnega vpliva na farmakokinetiko.

In vitro študije presnove kažejo, da je možnost interakcij z zdravili na osnovi CYP450 majhna, saj se sakubitril/valsartan v majhnem obsegu presnavljata z encimi CYP450. Sakubitril/valsartan ne inducira ali zavira encimov CYP450.

Izločanje

Po peroralnem odmerjanju se 52-68 % sakubitrida (predvsem v obliki presnovka LBQ657) in približno 13 % valsartana in njegovih presnovkov izloči v urin, medtem ko se 37-48 % sakubitrida (predvsem v obliki presnovka LBQ657) in 86 % valsartana in njegovih presnovkov izloči v blato.

Sakubitril, presnovek LBQ657 in valsartan se izločajo iz plazme s povprečnimi razpolovnimi časi izločanja ($t_{1/2}$) približno 1,43 ure, 11,48 ure oziroma 9,90 ure.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitrida, presnovka LBQ657 in valsartana je potekala približno linearno v preskušanem okviru odmerjanja sakubitrida/valsartana od 24 mg sakubitrida/26 mg valsartana do 97 mg sakubitrida/103 mg valsartana.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri osebah, ki so stare več kot 65 let, je izpostavljenost presnovku LBQ657 večja za 42 %, izpostavljenost valsartanu pa za 30 % od tiste pri mlajših osebah.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic so opazili korelacijo med ledvično funkcijo in sistemsko izpostavljenostjo presnovku LBQ657. Izpostavljenost presnovku LBQ657 pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in s hudo okvaro ledvic ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je bila 1,4-krat oziroma 2,2-krat večja kot pri bolnikih z blago okvaro ledvic ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ki so med bolniki, vključenimi v študijo PARADIGM-HF, predstavljali največjo skupino. Izpostavljenost valsartanu je bila pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic približno enaka kot pri bolnikih z blago okvaro ledvic. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, študij niso izvedli. Ker pa se presnovek LBQ657 in valsartan v veliki meri vežeta na beljakovine v plazmi, ju verjetno ni mogoče učinkovito odstranjevati iz telesa z dializo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bila izpostavljenost sakubitrilu 1,5-krat oziroma 3,4-krat večja, izpostavljenost presnovku LBQ657 1,5-krat oziroma 1,9-krat večja in izpostavljenost valsartanu 1,2-krat oziroma 2,1-krat večja kot pri ustreznih zdravih osebah. Medtem ko je bila pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter izpostavljenost nevezanemu presnovku LBQ657 1,47-krat oziroma 3,08-krat večja, izpostavljenost nevezanemu valsartanu pa je bila 1,09-krat oziroma 2,20-krat večja kot pri ustreznih zdravih osebah. Uporabe sakubitrida/valsartana niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Vpliv spola

Farmakokinetika sakubitrida/valsartana (sakubitrida, presnovka LBQ657 in valsartana) je pri moških in ženskah približno podobna.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko sakubitrida/valsartana so ocenjevali pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so bili stari od 1 meseca do manj kot 1 leto in od 1 leta do manj kot 18 let. Rezultati kažejo, da je farmakokinetični profil sakubitrida/valsartana pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki (ki izhajajo iz študij s posameznima sestavinama – s sakubitrilom oziroma z valsartanom – in/ali s sakubitril/valsartanom), na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in plodnosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost, razmnoževanje in razvoj

Dajanje sakubitril/valsartana v času organogeneze je povzročilo povečano embriofetalno smrtnost pri podganah pri odmerkih ≥ 49 mg sakubitrila/51 mg valsartana/kg/dan (kar je $\leq 0,72$ -kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na AUC) in pri kuncih pri odmerkih $\geq 4,9$ mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan (kar je 2-kratnik oziroma 0,03-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na AUC valsartana oziroma presnovka LBQ657). Zdravilo je teratogeno glede na podatke o majhni pogostnosti hidrocefalije pri plodu ob odmerkih, ki so bili toksični za samico mater, kar so opažali pri kuncih pri odmerku sakubitril/valsartana $\geq 4,9$ mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Pri kuncih so na plodih opažali srčno-žilne nepravilnosti (večinoma kardiomegalijo) pri odmerkih, ki niso bili toksični za samico mater (1,46 mg sakubitrila/1,54 mg valsartana/kg/dan). Pri kuncih so opažali nekoliko večjo pogostnost dveh sprememb na skeletu ploda (nepravilno oblikovane štiri segmente iz katerih se razvije telo prsnice (angl. sternebra) in dvodelne osifikacije le-teh segmentov) pri odmerku sakubitril/valsartana 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Neželene učinke sakubitril/valsartana na zarodek oziroma plod je mogoče pripisati njegovemu delovanju, ki ga ima kot blokator receptorjev za angiotenzin (glejte poglavje 4.6).

Dajanje sakubitrila v času organogeneze je povzročilo povečano embriofetalno smrtnost in toksično delovanje na zarodek oziroma plod (zmanjšano telesno maso ploda in skeletne nepravilnosti) pri kuncih ob odmerkih, ki so bili toksični za samico mater (500 mg/kg/dan; kar je 5,7-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na AUC presnovka LBQ657). Pri odmerkih > 50 mg/kg/dan so opažali blago generalizirano zakasnitev zakostenevanja. Ta pojav ne šteje med neželene. Pri podganah, ki so jim dajali sakubitril, niso opažali nobenih znakov toksičnega delovanja na zarodek oziroma plod ali teratogenosti. Pri podganah je bil odmerek sakubitrila pri katerem niso opazili pojava neželenih učinkov na zarodek oziroma plod (NOAEL – No-Observed Adverse Effect Level) najmanj 750 mg/kg/dan, pri kuncih pa 200 mg/kg/dan (kar je 2,2-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na AUC presnovka LBQ657).

Rezultati študij prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah, ki so jim dajali sakubitril v velikih odmerkih do 750 mg/kg/dan (kar je 2,2-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na AUC) in valsartan v odmerkih do 600 mg/kg/dan (kar je 0,86-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na AUC), kažejo, da zdravljenje s sakubitril/valsartanom v času organogeneze, brejosti in sesanja mleka lahko vpliva na razvoj in preživetje mladičev.

Druge predklinične ugotovitve

Sakubitril/valsartan

Vpliv sakubitril/valsartana na koncentracijo amiloida β v cerebrospinalnem likvorju in možganskem tkivu so ocenjevali pri mladih (od 2 do 4-letnih) opicah Cynomolgus (dolgoletnih makakih), ki so jim sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrila/26 mg valsartana/kg/dan) dajali dva tedna. V tej študiji je prišlo do zmanjšanja očistka amiloida β iz cerebrospinalnega likvorja opic Cynomolgus, kar je povzročilo zvečanje koncentracij amiloida β 1-40, 1-42 in 1-38 v cerebrospinalnem likvorju, medtem ko koncentracije amiloida β v možganih niso bile temu ustrezno zvečane. Pri ljudeh v dvotedenski študiji pri zdravih prostovoljcih zvečanja koncentracij amiloida β 1-40 in 1-42 v cerebrospinalnem likvorju niso opažali (glejte poglavje 5.1). Poleg tega v študiji toksičnega delovanja na opicah Cynomolgus, ki so jim 39 tednov dajali sakubitril/valsartan v odmerkih 146 mg sakubitrila/154 mg valsartana/kg/dan, ni bilo dokazov za prisotnost amiloidnih plakov v možganih, kvantitativno pa vsebnosti amiloida v tej študiji niso merili.

Sakubitril

Pri mladih podganah, ki so jim dajali sakubitril (od 7. do 70. postnatalnega dne), se je zmanjšal obseg s starostjo povezanega povečevanja kostne mase in rasti kosti v dolžino pri približno dvakrat tolikšni izpostavljenosti (AUC) aktivnemu presnovku sakubitrila (LBQ657), kot jo povzroča odmerjanje pediatričnega kliničnega odmerka sakubitril/valsartana 3,1 mg/kg dvakrat na dan. Mehanizem ugotovljenih pojavov pri mladih podganah in posledično pomen teh ugotovitev za pediatrično populacijo pri ljudeh nista znana. Rezultati študije pri odraslih podganah so pokazali le minimalen in prehodni zaviralni vpliv na mineralno kostno gostoto, na katere koli druge parametre, ki so pomembni za rast kosti, pa ne, kar bi lahko kazalo na to, da sakubitril v populaciji odraslih bolnikov v običajnih pogojih ne vpliva bistveno na kosti. Ni pa mogoče izključiti manjšega prehodnega vpliva sakubitrila na celjenje v zgodnji fazi po zlomu kosti pri odraslih. Klinični podatki pri pediatričnih bolnikih (študija PANORAMA-HF) niso dokazali, da sakubitril/valsartan vpliva na telesno maso, telesno višino, obseg glave in pogostnost zlomov. V študiji niso merili kostne gostote. Dolgoročni podatki pri pediatričnih bolnikih (študija PANORAMA-HF OLE) niso dokazali neželenega delovanja sakubitril/valsartana na (kostno) rast ali pogostnost zlomov.

Valsartan

Pri mladih podganah, ki so jim dajali valsartan (od 7. do 70. postnatalnega dne), so že majhni odmerki 1 mg/kg/dan povzročali persistentne ireverzibilne spremembe na ledvicah, ki so obsegale tubulno nefropatijo (v nekaterih primerih s pridruženo nekrozo tubulnega epitelija) in razširitev ledvičnega meha. Navedene spremembe v ledvicah predstavljajo pričakovane prekomerne farmakološke učinke zaviralcev angiotenzinske konvertaze in blokatorjev receptorjev za angiotenzin II tipa 1: tako delovanje opazajo pri podganah, če jim dajejo zdravilo v prvih 13 dneh življenja. To obdobje ustreza 36 tednom gestacije pri ljudeh, kar bi v nekaterih primerih pri ljudeh lahko razširili tudi do 44 tednov po spočetju. Pri človeku je funkcionalen razvoj ledvic proces, ki se odvija v prvem letu življenja. Posledično ni mogoče izključiti kliničnega pomena zgoraj navedenih predkliničnih podatkov za pediatrične bolnike, ki so stari manj kot 1 leto, medtem ko ti podatki ne vzbujajo varnostnih pomislekov za pediatrične bolnike, ki so stari več kot 1 leto.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
malo substituirana hidroksipropilceluloza
krospovidon tipa A
magnezijev stearat
smukec
koloidni brezvodni silicijev dioksid

Filmska obloga

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa·s)
titanov dioksid (E171)
makrogol (4000)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa·s)
titanov dioksid (E171)
makrogol (4000)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa·s)
titanov dioksid (E171)
makrogol (4000)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC.

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 14, 20, 28, 56 ali 196 filmsko obloženih tablet ali skupno pakiranje, ki vsebuje 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet.

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 14, 20, 28, 56, 168 ali 196 filmsko obloženih tablet ali skupno pakiranje, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) ali 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet.

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 14, 20, 28, 56, 168 ali 196 filmsko obloženih tablet ali skupno pakiranje, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) ali 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

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

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

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

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 25. junij 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. maj 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.