

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entresto 24 mg/26 mg tabletki powlekane
Entresto 49 mg/51 mg tabletki powlekane
Entresto 97 mg/103 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Entresto 24 mg/ 26 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 24,3 mg sakubitrylu i 25,7 mg walsartanu (w postaci kompleksu soli sodowych sakubitrylu i walsartanu).

Entresto 49 mg/51 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 48,6 mg sakubitrylu i 51,4 mg walsartanu (w postaci kompleksu soli sodowych sakubitrylu i walsartanu).

Entresto 97 mg/103 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 97,2 mg sakubitrylu i 102,8 mg walsartanu (w postaci kompleksu soli sodowych sakubitrylu i walsartanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Entresto 24 mg/26 mg tabletki powlekane

Fioletowo-biała, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana ze ściętymi krawędziami, bez linii podziału, z wytłoczonym oznakowaniem „NVR” po jednej stronie i „LZ” po drugiej stronie tabletki. Przybliżone wymiary tabletki to 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg tabletki powlekane

Bładożółta, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana ze ściętymi krawędziami, bez linii podziału, z wytłoczonym oznakowaniem „NVR” po jednej stronie i „L1” po drugiej stronie tabletki. Przybliżone wymiary tabletki to 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg tabletki powlekane

Jasnoróżowa, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana ze ściętymi krawędziami, bez linii podziału, z wytłoczonym oznakowaniem „NVR” po jednej stronie i napisem „L11” po drugiej stronie tabletki. Przybliżone wymiary tabletki to 15,1 mm x 6,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Entresto jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Entresto to jedna tabletka 49 mg/51 mg podawana dwa razy na dobę, z wyjątkiem opisanych niżej sytuacji. Po 2-4 tygodniach dawkę tę należy podwoić do dawki docelowej, czyli jednej tabletki 97 mg/103 mg podawanej dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta (patrz punkt 5.1).

Jeśli u pacjenta wystąpią problemy z tolerancją leku (skurczowe ciśnienie krwi [SBP] ≤ 95 mmHg, objawy niedociśnienia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek), zaleca się dostosowanie jednocześnie podawanych leków, czasowe obniżenie dawki lub przerwanie podawania produktu leczniczego Entresto (patrz punkt 4.4).

W badaniu PARADIGM-HF produkt leczniczy Entresto był podawany w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca, zamiast inhibitora ACE lub innego antagonisty receptora angiotensyny II (ARB) (patrz punkt 5.1). Doświadczenie u pacjentów nieprzyjmujących obecnie inhibitora ACE lub ARB lub przyjmujących małe dawki tych produktów leczniczych jest ograniczone, dlatego u tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 24 mg/ 26 mg dwa razy na dobę i powolne zwiększanie dawki (podwajanie dawki co 3-4 tygodnie) (patrz „Badanie TITRATION” w punkcie 5.1).

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy $>5,4$ mmol/l lub z SBP <100 mmHg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z SBP ≥ 100 do 110 mmHg należy rozważyć podanie dawki początkowej 24 mg/26 mg dwa razy na dobę.

Nie należy podawać produktu leczniczego Entresto jednocześnie z inhibitorem ACE lub z ARB. Nie wolno rozpoczynać podawania produktu leczniczego Entresto przez co najmniej 36 godzin od przerwania leczenia inhibitorem ACE (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5) ze względu na potencjalne ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas jednoczesnego leczenia inhibitorem ACE.

Walsartan zawarty w produkcie leczniczym Entresto ma większą biodostępność niż walsartan zawarty w innych lekach dostępnych na rynku w postaci tabletek (patrz punkt 5.2).

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku dawka leku powinna być dostosowana do stanu czynnościowego nerek.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) należy rozważyć dawkę początkową 24 mg/26 mg dwa razy na dobę. Ponieważ doświadczenie kliniczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) jest ograniczone (patrz punkt 5.1), produkt leczniczy Entresto należy stosować z zachowaniem ostrożności i zaleca się stosowanie dawki początkowej 24 mg/26 mg dwa razy na dobę. Brak jest doświadczenia ze

stosowaniem produktu leczniczego Entresto u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego stosowanie produktu leczniczego Entresto w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki, gdy produkt leczniczy Entresto jest podawany pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A w skali Child-Pugh). Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B w skali Child-Pugh) lub z wartościami AST/ALT powyżej dwukrotności górnej granicy normy jest ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Entresto u tych pacjentów, a zalecana dawka początkowa wynosi 24 mg/26 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). Produkt leczniczy Entresto jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową lub cholestazą (stopnia C w skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Entresto u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Entresto może być podawany z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE (patrz punkty 4.4 i 4.5). Produktu leczniczego Entresto nie wolno stosować do 36 godzin od zakończenia terapii inhibitorem ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE lub ARB (patrz punkt 4.4).
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza (patrz punkt 4.2).
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

- Leczenie skojarzone produktem leczniczym Entresto z inhibitorem ACE jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Entresto do 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki inhibitora ACE. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Entresto nie wolno rozpoczynać leczenia inhibitorem ACE do 36 godzin od zażycia ostatniej dawki produktu leczniczego Entresto (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).
- Nie zaleca się leczenia skojarzonego produktem leczniczym Entresto z bezpośrednimi inhibitorami reniny, takimi jak aliskiren (patrz punkt 4.5). Leczenie skojarzone produktem leczniczym Entresto z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.3 i 4.5).
- Produkt leczniczy Entresto zawiera walsartan i dlatego nie należy go stosować jednocześnie z

innym produktem zawierającym ARB (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Niedociśnienie

Nie należy rozpoczynać leczenia do chwili, gdy SBP wyniesie ≥ 100 mmHg. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z SBP < 100 mmHg (patrz punkt 5.1). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, pacjentów z chorobami nerek i pacjentów z małym SBP (< 112 mmHg). Rozpoczynając leczenie lub podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Entresto należy rutynowo monitorować ciśnienie krwi. Jeśli wystąpi niedociśnienie, zaleca się tymczasowe stopniowe zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego Entresto (patrz punkt 4.2). Należy rozważyć dostosowanie dawki leków moczopędnych, jednocześnie podawanych leków przeciwnadciśnieniowych oraz leczenie innych przyczyn niedociśnienia (np. hipowolemii). Wystąpienie objawowego niedociśnienia jest bardziej prawdopodobne u pacjentów odwodnionych, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z ograniczoną podażą soli, biegunki lub wymiotów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Entresto należy skorygować niedobór sodu i (lub) płynów, jednak podejmując działania korygujące należy wziąć pod uwagę ryzyko przewodnienia.

Zaburzenia czynności nerek

Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe (patrz punkt 4.2). Doświadczenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony GFR < 30 ml/min/1,73m²) jest bardzo ograniczone i ci pacjenci mogą podlegać największemu ryzyku niedociśnienia (patrz punkt 4.2). Brak jest doświadczenia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i stosowanie produktu leczniczego Entresto w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Pogorszenie czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Entresto może być związane z pogorszeniem czynności nerek. Ryzyko to może być dodatkowo zwiększone w przypadku odwodnienia lub jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki u pacjentów, u których wystąpi klinicznie istotne pogorszenie czynności nerek.

Hiperkaliemia

Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli stężenie potasu w surowicy jest $> 5,4$ mmol/l. Stosowanie produktu leczniczego Entresto może być związane ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii, chociaż może również wystąpić hipokaliemia (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak zaburzenia czynności nerek, cukrzyca lub hipoadosteronizm, oraz u pacjentów stosujących dietę bogatą w potas lub u pacjentów przyjmujących antagonistów receptora mineralokortykoidowego (patrz punkt 4.2). Jeśli u pacjentów wystąpi klinicznie istotna hiperkaliemia, zaleca się dostosowanie jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych lub tymczasowe stopniowe zmniejszenie dawek bądź przerwanie podawania. Jeśli stężenie potasu w surowicy wyniesie $> 5,4$ mmol/l, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego. Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Entresto i rozpocząć odpowiednie leczenie oraz monitorowanie pacjenta aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Nie wolno wznawiać leczenia. W przypadkach potwierdzonego obrzęku naczynioruchowego z obrzmieniem ograniczonym do twarzy i warg, stan ten na ogół ustępował bez leczenia, chociaż podanie leków antyhistaminowych łagodziło objawy.

Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem krtani może zagrażać życiu. Gdy obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani, które mogą spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy szybko zastosować odpowiednie leczenie, np. podanie roztworu adrenaliny w stężeniu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) i (lub) odpowiednie postępowanie udrażniające drogi oddechowe.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie nie uczestniczyli w badaniach. Z uwagi na możliwość zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Entresto u tych pacjentów. Produkt leczniczy Entresto jest przeciwwskazany u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie związanym z wcześniejszym stosowaniem inhibitora ACE lub ARB bądź u pacjentów z rodzinnym lub idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowym (patrz punkt 4.3).

Pacjenci rasy czarnej są bardziej podatni na wystąpienie obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

Pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej

Produkt leczniczy Entresto może zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym lub jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej i zaleca się monitorowanie czynności nerek.

Pacjenci w IV klasie czynnościowej wg NYHA

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Entresto u pacjentów w IV klasie czynnościowej wg NYHA ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne w tej populacji.

Peptyd natriuretyczny typu B (BNP)

BNP nie jest właściwym biomarkerem niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto, ponieważ jest on substratem neprylizyny (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B w skali Child-Pugh) lub z wartościami AST/ALT powyżej dwukrotności górnej granicy normy jest ograniczone. U tych pacjentów ekspozycja na lek może być zwiększona, a bezpieczeństwo stosowania nie zostało ustalone. Dlatego zaleca się ostrożność podając lek tym pacjentom (patrz punkt 4.2 i 5.2). Produkt leczniczy Entresto jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową lub cholestazą (stopnia C w skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje skutkujące przeciwwskazaniem do stosowania

Inhibitory ACE

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Entresto i inhibitorów ACE jest przeciwwskazane, ponieważ jednoczesne zahamowanie neprylizyny (NEP) i ACE może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Entresto wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki inhibitora ACE. Nie wolno rozpoczynać leczenia inhibitorem ACE wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Entresto (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Aliskiren

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Entresto i produktów zawierających aliskiren jest

przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3). Leczenie skojarzone produktem leczniczym Entresto z bezpośrednimi inhibitorami reniny, takimi jak aliskiren nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Skojarzenie produktu leczniczego Entresto z aliskirenem może być związane z większą częstością występowania takich zdarzeń niepożądanych jak niedociśnienie, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Interakcje powodujące, że leczenie skojarzone jest niezalecane

Produkt leczniczy Entresto zawiera walsartan i dlatego nie należy go stosować jednocześnie z innymi produktami zawierającymi ARB (patrz punkt 4.4).

Interakcje wymagające środków ostrożności

Substraty OATP1B1 i OATP1B3, np. statyny

Dane *in vitro* wskazują, że sakubitryl hamuje transportery OATP1B1 i OATP1B3. Produkt leczniczy Entresto może zatem zwiększać AUC substratów OATP1B1 i OATP1B3, takich jak statyny. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Entresto zwiększało C_{\max} atorwastatyny i jej metabolitów nawet 2-krotnie, a w przypadku AUC wzrost ten był nawet 1,3-krotny. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Entresto jednocześnie ze statynami. Podczas stosowania symwastatyny jednocześnie z produktem Entresto nie zaobserwowano istotnej klinicznie interakcji lekowej.

Inhibitory PDE5, w tym sildenafil

Przyjęcie pojedynczej dawki sildenafilu w stanie stabilnego wysycenia produktu leczniczego Entresto u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było związane z istotnie większym obniżeniem ciśnienia krwi w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Entresto. Dlatego należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie sildenafilem lub innym inhibitorem PDE5 u pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto.

Potas

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (triamterenu, amylorydu), antagonistów receptora mineralokortykoidowego (np. spironolaktanu, eplerenonu), suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych środków (takich jak heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy oraz do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Entresto z tymi środkami zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy -2 (COX-2)

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów odwodnionych (w tym osób przyjmujących leki moczopędne) lub pacjentów z obniżoną czynnością nerek jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Entresto i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek podczas rozpoczynania lub modyfikacji leczenia u pacjentów stosujących produkt leczniczy Entresto jednocześnie z NLPZ (patrz punkt 4.4).

Lit

Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II. Nie badano interakcji pomiędzy produktem Entresto a litem. Dlatego nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego, ryzyko toksyczności litu może się zwiększyć.

Furosemid

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Entresto i furosemidu nie miało wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego Entresto, ale zmniejszało wartości C_{\max} i AUC furosemidu odpowiednio o 50% i 28%. O ile nie obserwowano istotnych zmian w objętości moczu, wydalanie

sodu z moczem było zmniejszone po 4 godzinach i 24 godzinach od jednoczesnego podania. Przeciętna dawka dobową furosemidu nie była zmieniana od dawki wyjściowej do końca badania PARADIGM-HF u pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto.

Azotany, np. nitrogliceryna

Nie obserwowano interakcji typu lek-lek pomiędzy produktem leczniczym Entresto a dożylnie podawaną nitrogliceryną w odniesieniu do redukcji ciśnienia krwi. Jednoczesne podawanie nitrogliceryny i produktu leczniczego Entresto było związane z różnicą w częstości akcji serca pomiędzy grupami leczenia wynoszącą 5 uderzeń na minutę w porównaniu z monoterapią nitrogliceryną. Podobny wpływ na częstość akcji serca może wystąpić, gdy produkt leczniczy Entresto jest podawany jednocześnie z azotanami w postaci podjęzykowej, doustnej lub przezskórnej. Na ogół nie ma konieczności dostosowania dawki.

Transportery OATP i MRP2

Aktywne metabolity sakubitrylu (LBQ657) i walsartanu są substratami OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; walsartan jest także substratem MRP2. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Entresto i inhibitorów OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (np. ryfampicyny, cyklosporyny), OAT1 (np. tenofowiru, cydofowiru) lub MRP2 (np. rytonawiru) może zwiększać AUC LBQ657 lub walsartanu. Należy zachować należyłą ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego leczenia takimi produktami leczniczymi.

Metformina

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Entresto z metforminą powodowało zmniejszenie zarówno C_{max} , jak i AUC metforminy o 23%. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Dlatego rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Entresto u pacjentów otrzymujących metforminę należy ocenić stan kliniczny pacjentów.

Brak istotnych interakcji

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji typu lek-lek, gdy produkt leczniczy Entresto był podawany jednocześnie z digoksyną, warfaryną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną, omeprazolem, karwedilolem lub skojarzeniem lewonorgestrelu/etynyloestradiolu.

Interakcje z CYP450

Badania metabolizmu *in vitro* wskazują na małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji zachodzących z udziałem enzymów CYP450, ponieważ produkt leczniczy Entresto jest w ograniczonym stopniu metabolizowany za pośrednictwem enzymów CYP450. Produkt leczniczy Entresto nie indukuje ani nie hamuje enzymów CYP450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Entresto nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Walsartan

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działań teratogennych po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z podaniem ARB, podobne ryzyko może występować w tej grupie produktów leczniczych. Jeśli ciągłe leczenie ARB nie jest niezbędne, pacjentki planujące ciążę powinny przejść na leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie ARB należy natychmiast przerwać i w razie konieczności rozpocząć alternatywną terapię. Wiadomo, że narażenie na ARB w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczne działania na płód (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne działania u noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie,

hiperkaliemię).

W przypadku narażenia na ARB od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały ARB należy uważnie obserwować w celu wykrycia niedociśnienia (patrz punkt 4.3).

Sakubitryl

Brak jest danych dotyczących stosowania sakubitrylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Entresto

Brak jest danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Entresto u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach, którym podawano produkt leczniczy Entresto wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Entresto przenika do mleka ludzkiego. Składniki produktu leczniczego Entresto, sakubitryl i walsartan, przenikały do mleka karmiących szczurów (patrz punkt 5.3). Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią, nie zaleca się stosowania leku podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Entresto podczas karmienia piersią, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania produktu leczniczego Entresto dla matki.

Płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Entresto na płodność człowieka. Nie wykazano zaburzeń płodności w badaniach z tym lekiem na samcach i samicach szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Entresto wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem leczniczym Entresto była niedociśnienie, hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Entresto u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca oceniano w podstawowym badaniu rejestracyjnym 3 fazy (ang. *pivotal study*), PARADIGM-HF, w którym porównywano pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto w dawce 97 mg/103 mg podawanej dwa razy na dobę (n=4 203) lub enalaprylem w dawce 10 mg podawanej dwa razy na dobę (n=4 229). Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej produkt leczniczy Entresto otrzymywali leczenie, o medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 24 miesiące; 3 271 pacjentów było leczonych przez ponad jeden rok.

W badaniu PARADIGM-HF, przed randomizacją do podwójnie zaślepionego okresu badania pacjenci byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE i (lub) lekami z grupy ARB a także musieli z powodzeniem ukończyć okresy wprowadzające z sekwencyjnym leczeniem enalaprylem i produktem leczniczym Entresto (mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła odpowiednio 15 i 29 dni). Podczas okresu

wprowadzającego z leczeniem enalaprylem 1102 pacjentów (10,5%) trwale przerwało udział w badaniu, 5,6% z powodu działania niepożądanego, najczęściej zaburzeń czynności nerek (1,7%), hiperkaliemii (1,7%) i niedociśnienia (1,4%), Podczas okresu wprowadzającego z leczeniem produktem leczniczym Entresto, 10,4% pacjentów trwale zakończyło swój udział w badaniu, 5,9% z powodu działania niepożądanego, najczęściej zaburzeń czynności nerek (1,8%), niedociśnienia (1,7%) i hiperkaliemii (1,3%), Ze względu na przerywanie leczenia w okresie wprowadzającym, częstość występowania działań niepożądanych przedstawiona w poniższej tabeli może być mniejsza niż częstość występowania działań niepożądanych, jakich należy oczekiwać w praktyce klinicznej.

Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego w podwójnie zaślepionym okresie badania PARADIGM-HF miało miejsce w przypadku 450 pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto (10,7%) i 516 pacjentów leczonych enalaprylem (12,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania, poczynając od najczęstszych zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości objawy niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 1 Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Terminologia zalecana	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia*	Bardzo często
	Hipokaliemia	Często
	Hipoglikemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
	Ból głowy	Często
	Omdlenia	Często
	Ortostatyczne zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie*	Bardzo często
	Hipotonia ortostatyczna	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Nudności	Często
	Zapalenie żołądka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy*	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek*	Bardzo często
	Niewydolność nerek (niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek)	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Często
	Oslabienie	Często

*Patrz opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego. W badaniu PARADIGM-HF obrzęk naczynioruchowy zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto w porównaniu z 0,2% pacjentów leczonych enalaprylem. Większą częstość występowania obrzęku naczynioruchowego zgłaszano u pacjentów rasy czarnej leczonych produktem leczniczym Entresto (2,4%) i enalaprylem (0,5%) (patrz punkt 4.4).

Hiperkaliemia i stężenie potasu w surowicy

W badaniu PARADIGM-HF hiperkaliemię i stężenia potasu w surowicy $>5,4$ mmol/l zgłaszano odpowiednio u 11,6% i 19,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto oraz u 14,0% i 21,1% pacjentów leczonych enalaprylem.

Ciśnienie krwi

W badaniu PARADIGM-HF niedociśnienie i klinicznie istotne niskie skurczowe ciśnienie krwi (<90 mmHg oraz spadek o >20 mmHg względem wartości wyjściowych) zgłaszano odpowiednio u 17,6% i 4,76% pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto w porównaniu z 11,9% i 2,67% pacjentów leczonych enalaprylem.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu PARADIGM-HF zaburzenia czynności nerek były zgłaszane u 10,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto i 11,5% pacjentów leczonych enalaprylem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. U zdrowych ochotników badano podanie produktu leczniczego Entresto w pojedynczej dawce 583 mg sakubitrylu/617 mg walsartanu oraz w dawkach wielokrotnych wynoszących 437 mg sakubitrylu/463 mg walsartanu (14 dni) i były one dobrze tolerowane.

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie, z uwagi na obniżenie ciśnienia krwi wywołane działaniem produktu leczniczego Entresto. Należy zastosować leczenie objawowe.

Ten produkt leczniczy prawdopodobnie nie jest usuwany z ustroju podczas hemodializy z uwagi na wysoki stopień wiązania z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, inne mieszaniny, kod ATC: C09DX04

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Entresto charakteryzuje się mechanizmem działania właściwym dla blokera receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny poprzez jednoczesne hamowanie neprylizyny (obojętnej endopeptydazy; NEP) za pośrednictwem LBQ657, aktywnego metabolitu proleku sakubitrylu oraz poprzez blokowanie receptora angiotensyny II typu 1 (AT1) przez walsartan. Komplementarne korzyści dla układu sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem produktu leczniczego Entresto u pacjentów z niewydolnością serca przypisuje się zwiększeniu stężenia peptydów rozkładanych przez neprylizynę, takich jak peptydy natriuretyczne (NP), przez LBQ657 i jednoczesnemu zahamowaniu działania angiotensyny II przez walsartan. Działanie NP polega na aktywacji związanych z błoną receptorów sprzężonych z cyklazą guanylową, co skutkuje zwiększeniem stężenia przekaźnika II rzędu, cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co może prowadzić do rozszerzenia naczyń, wydalania sodu z moczem i diurezy, zwiększenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego i przepływu krwi przez nerki, zahamowania uwalniania reniny i aldosteronu, zmniejszenia aktywności układu współczulnego oraz działań zapobiegających przerostowi i włóknieniu.

Walsartan hamuje niekorzystne działanie angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy i nerki poprzez selektywną blokadę receptora AT1, a także hamuje uwalnianie aldosteronu zależne od angiotensyny II. Zapobiega to długotrwałej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, która mogłaby spowodować zwężenie naczyń, zatrzymanie sodu i płynów przez nerki, aktywację wzrostu i proliferacji komórek, a w konsekwencji nieprawidłową przebudowę układu sercowo-naczyniowego.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Entresto było oceniane po podaniu pojedynczej dawki leku i dawek wielokrotnych osobom zdrowym i pacjentom z niewydolnością serca, i odpowiada ono jednoczesnemu zahamowaniu neprylizyny i blokadzie układu RAA. W 7-dniowym badaniu kontrolowanym walsartanem u pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) podanie produktu leczniczego Entresto spowodowało początkowe nasilenie natriurezy, zwiększenie stężenia cGMP w moczu oraz zmniejszenie osoczowego stężenia środkowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu A (MR-proANP) i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) w porównaniu z walsartanem. W 21-dniowym badaniu z udziałem pacjentów z HFrEF produkt leczniczy Entresto znamienne zwiększał stężenie ANP i cGMP w moczu oraz stężenie cGMP w osoczu, a także zmniejszał osoczowe stężenia NT-proBNP, aldosteronu i endoteliny-1 w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Również receptor AT1 był blokowany, o czym świadczyło zwiększenie aktywności reniny w osoczu i zwiększenie stężenia reniny w osoczu. W badaniu PARADIGM-HF produkt leczniczy Entresto w porównaniu z enalaprylem, zmniejszał stężenie NT-proBNP w osoczu, natomiast zwiększał stężenie BNP w osoczu i stężenie cGMP w moczu. BNP nie jest właściwym biomarkerem niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto, ponieważ BNP jest substratem neprylizyny (patrz punkt 4.4). NT-proBNP nie jest substratem neprylizyny i dlatego jest bardziej odpowiednim biomarkerem.

W szczegółowym badaniu klinicznym poświęconym QTc, przeprowadzonym z udziałem zdrowych mężczyzn, pojedyncze dawki produktu leczniczego Entresto w wysokości 194 mg sakubitrylu/206 mg walsartanu i 583 mg sakubitrylu/617 mg walsartanu nie miały wpływu na repolaryzację serca.

Neprylizyna jest jednym z licznych enzymów uczestniczących w klirensie amyloidu- β ($A\beta$) w mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF). Podawanie zdrowym ochotnikom produktu leczniczego Entresto w dawce 194 mg sakubitrylu/206 mg walsartanu raz na dobę przez dwa tygodnie wiązało się ze

zwiększeniem stężenia A β 1-38 w CSF w porównaniu z placebo; nie odnotowano zmian w stężeniach A β 1-40 i 1-42 w CSF. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane (patrz punkt 5.3).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W niektórych publikacjach dawki 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg i 97 mg/103 mg określano odpowiednio jako dawki 50, 100 i 200 mg.

Badanie PARADIGM-HF

Badanie PARADIGM-HF było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem z udziałem 8 442 pacjentów, porównującym produkt leczniczy Entresto z enalaprylem. Leki te podawano dorosłym pacjentom z przewlekłą niewydolnością serca stopnia II-IV wg klasyfikacji NYHA i zmniejszoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF] \leq 40%, później zmieniona na \leq 35%), oprócz innych leków stosowanych w niewydolności serca. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy stanowił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF). Pacjenci z SBP <100 mmHg, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zostali wykluczeni podczas kwalifikacji i dlatego ich dane nie były badane prospektywnie.

W okresie przed badaniem, pacjenci otrzymywali właściwe leczenie standardowymi lekami, do których należały inhibitory ACE /ARB (>99%), leki beta-adrenolityczne (94%), antagoniści receptora mineralokortykoidowego (58%) i diuretyki (82%). Mediana czasu obserwacji wyniosła 27 miesięcy, a pacjenci byli leczeni przez okres do 4,3 roku.

Przed rozpoczęciem sekwencyjnego, pojedynczo zaślepionego okresu wstępnego, pacjentom odstawiono inhibitor ACE lub ARB. W okresie wstępnym badania, pacjenci otrzymywali leczenie enalaprylem w dawce 10 mg dwa razy na dobę, a następnie rozpoczynali pojedynczo zaślepione leczenie produktem leczniczym Entresto w dawce 100 mg dwa razy na dobę, którą zwiększano do 200 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8, w którym podano informacje o przypadkach przerwania leczenia w tym okresie). Następnie pacjenci zostali zrandomizowani do podwójnie zaślepionego okresu badania, w którym otrzymywali produkt leczniczy Entresto w dawce 200 mg lub enalapryl w dawce 10 mg dwa razy na dobę [Entresto (n=4 209); enalapryl (n=4 233)].

Średni wiek badanej populacji wyniósł 64 lata, a 19% pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. W chwili randomizacji 70% pacjentów zakwalifikowano do stopnia II wg klasyfikacji NYHA, 24% do stopnia III, a 0,7% do stopnia IV. Średnia wartość LVEF wyniosła 29%, a u 963 pacjentów (11,4%) początkowa wartość LVEF wyniosła >35% i \leq 40%.

W grupie leczonej produktem leczniczym Entresto 76% pacjentów pozostawało na docelowej dawce wynoszącej 200 mg dwa razy na dobę pod koniec badania (średnia dawka dobową 375 mg). W grupie enalaprylu 75% pacjentów pozostawało na dawce docelowej 10 mg dwa razy na dobę pod koniec badania (średnia dawka dobową 18,9 mg).

Produkt leczniczy Entresto miał przewagę nad enalaprylem, zmniejszając ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca do 21,8%, w porównaniu z 26,5% pacjentami leczonymi enalaprylem. Bezzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 4,7% dla złożonego punktu końcowego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, 3,1% dla samego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i 2,8% dla pierwszej hospitalizacji z powodu HF. Względne zmniejszenie ryzyka wyniosło 20% w porównaniu z enalaprylem (patrz Tabela 2). Działanie to obserwowano na wczesnym etapie leczenia i utrzymywało się ono przez cały czas trwania badania (patrz Rycina 1). Oba elementy składowe przyczyniły się do zmniejszenia ryzyka. Nagła śmierć stanowiła 45% zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i jej ryzyko było zmniejszone o 20% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto w porównaniu z pacjentami leczonymi enalaprylem (HR 0,80; p=0,0082). Upośledzenie czynności serca jako pompy stanowiło 26% zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i jego ryzyko było zmniejszone o 21% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Entresto w porównaniu z pacjentami leczonymi enalaprylem (HR 0,79; p=0,0338).

Zmniejszenie ryzyka było konsekwentnie obserwowane we wszystkich podgrupach wyodrębnionych ze względu na: płeć, wiek, rasę, położenie geograficzne, stopień niewydolności serca w klasyfikacji NYHA (II/III), frakcję wyrzutową, czynność nerek, występowanie cukrzycy lub nadciśnienia, wcześniejsze leczenie niewydolności serca i migotanie przedsionków.

Produkt leczniczy Entresto poprawiał przeżycie przy znamienym zmniejszeniu śmiertelności z dowolnej przyczyny o 2,8% (Entresto, 17%, enalapryl, 19,8%). Względne zmniejszenie ryzyka wyniosło 16% w porównaniu z enalaprylem (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Wpływ leczenia na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, jego składowe i śmiertelność całkowitą podczas mediany obserwacji wynoszącej 27 miesięcy

	Entresto n=4187[#] n (%)	Enalapryl n=4212[#] n (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Względne zmniejsze nie ryzyka	Wartość p ***
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmujący zgon CV i hospitalizacje z powodu niewydolności serca *	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20%	0,0000002
Poszczególne składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego					
Zgon CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20%	0,00004
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,00004
Drugorzędowy punkt końcowy					
Śmiertelność całkowita	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

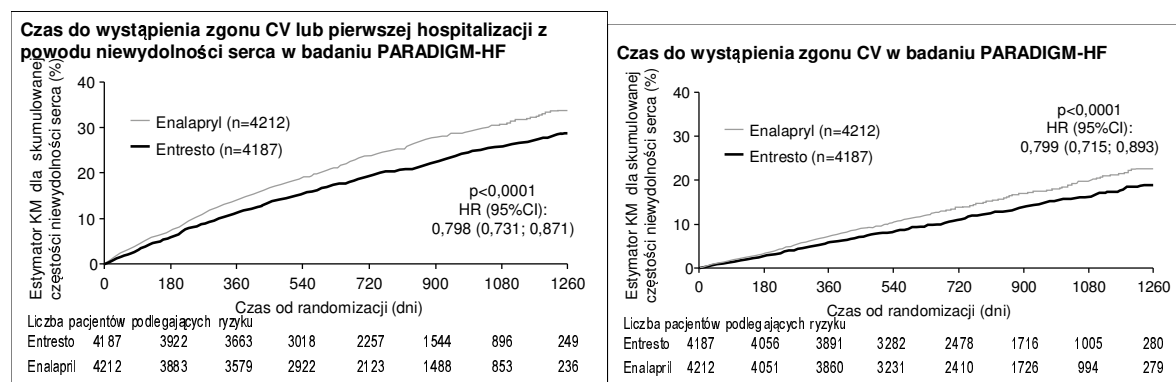
*Pierwszorzędowy punkt końcowy definiowano jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

**Zgon CV obejmuje wszystkich pacjentów, którzy zmarli do daty stanowiącej punkt odcięcia obserwacji, niezależnie od wcześniejszych hospitalizacji.

***Jednostronna wartość p

[#]Pełna analizowana grupa

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i jego składową, zgon CV



Badanie TITRATION

Badanie TITRATION było 12-tygodniowym badaniem bezpieczeństwa i tolerancji z udziałem

538 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (stopnia II-IV wg klasyfikacji NYHA) i zaburzeniami funkcji skurczowej (frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$), którzy przed włączeniem do badania nie otrzymywali inhibitora ACE lub terapii ARB bądź przyjmowali różne dawki inhibitorów ACE lub ARB. Pacjenci otrzymywali dawkę początkową produktu leczniczego Entresto w wysokości 50 mg dwa razy na dobę, po czym dawkę tę stopniowo zwiększano do 100 mg dwa razy na dobę, a następnie do dawki docelowej 200 mg dwa razy na dobę w ciągu 3 lub 6 tygodni.

Więcej pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia inhibitorem ACE lub ARB, bądź otrzymujących leczenie małymi dawkami (odpowiadającymi < 10 mg enalaprylu/dobę) było w stanie osiągnąć i utrzymać leczenie dawką 200 mg produktu leczniczego Entresto, gdy dawkę tę osiągnano w ciągu 6 tygodni (84,8%) w porównaniu z pacjentami, u których dawkę stopniowo zwiększano w okresie 3 tygodni (73,6%). Ogółem 76% pacjentów osiągnęło i utrzymało leczenie dawką docelową produktu leczniczego Entresto wynoszącą 200 mg dwa razy na dobę, bez przerywania leczenia ani zmniejszania dawki przez 12 tygodni.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Entresto w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niewydolności serca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan wchodzący w skład produktu leczniczego Entresto ma większą biodostępność niż walsartan zawarty w innych lekach w postaci tabletek dostępnych na rynku; 26 mg, 51 mg i 103 mg walsartanu zawartego w produkcie leczniczym Entresto jest równoważne odpowiednio 40 mg, 80 mg i 160 mg walsartanu zawartego w innych produktach w postaci tabletek dostępnych na rynku.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produkt leczniczy Entresto dysocjuje na walsartan i prolek, sakubitryl. Sakubitryl jest dalej metabolizowany do aktywnego metabolitu, LBQ657. Związki te osiągają maksymalne stężenia w osoczu odpowiednio po 2 godzinach, 1 godzinie i 2 godzinach. Szacuje się, że bezwzględna biodostępność sakubitrylu i walsartanu po podaniu doustnym wynosi odpowiednio ponad 60% i 23%.

Po leczeniu produktem leczniczym Entresto według schematu dawkowania dwa razy na dobę, stężenie stacjonarne sakubitrylu, LBQ657 i walsartanu osiągnano w ciągu trzech dni. W stanie stacjonarnym nie dochodzi do istotnej kumulacji sakubitrylu i walsartanu, natomiast obserwuje się 1,6-krotną kumulację LBQ657. Podanie z posiłkiem nie ma klinicznie istotnego wpływu na AUC sakubitrylu, LBQ657 i walsartanu. Produkt leczniczy Entresto może być podawany z pokarmem lub bez.

Dystrybucja

Sakubitryl, LBQ657 i walsartan w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza (94-97%). Porównanie ekspozycji osocza i CSF wykazało, że LBQ657 przenika przez barierę krew-mózg w ograniczonym stopniu (0,28%). Średnia pozorna objętość dystrybucji walsartanu i sakubitrylu wyniosła odpowiednio 75 litrów do 103 litrów.

Metabolizm

Sakubitryl jest łatwo przekształcany do LBQ657 przez karboksylesterazy 1b i 1c; LBQ657 nie jest dalej metabolizowany w znaczącym stopniu. Walsartan podlega minimalnym przemianom metabolicznym, ponieważ zaledwie około 20% dawki jest odzyskiwane w postaci metabolitów. W osoczu zidentyfikowano metabolit hydroksylowy walsartanu w małych stężeniach ($< 10\%$).

Z uwagi na minimalny metabolizm sakubitrylu i walsartanu za pośrednictwem enzymów CYP450, nie

należy spodziewać się, by jednocześnie podawanie produktów leczniczych oddziałujących na enzymy CYP450 miało wpływ na farmakokinetykę.

Eliminacja

Po podaniu doustnym 52-68% sakubitrylu (głównie w postaci LBQ657) oraz ~13% walsartanu i jego metabolitów jest wydalanych z moczem; 37-48% sakubitrylu (głównie w postaci LBQ657) oraz 86% walsartanu i jego metabolitów jest wydalane z kałem.

Sakubitryl, LBQ657 i walsartan są eliminowane z osocza ze średnim okresem półtrwania ($T_{1/2}$) wynoszącym odpowiednio około 1,43 godzin, 11,48 godzin i 9,90 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka sakubitrylu, LBQ657 i walsartanu była w przybliżeniu liniowa w zakresie badanych dawek produktu leczniczego Entresto wynoszących od 24 mg sakubitrylu/26 mg walsartanu do 97 mg sakubitrylu/103 mg walsartanu.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ekspozycja na LBQ657 i walsartan zwiększa się u pacjentów w wieku powyżej 65 lat odpowiednio o 42% i 30% w porównaniu z pacjentami w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Obserwowano korelację pomiędzy czynnością nerek a AUC LBQ657 u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do ciężkiego. AUC LBQ657 u pacjentów z umiarkowanymi ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) było 1,4 razy i 2,2 razy większe w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), stanowiącymi największą grupę pacjentów włączonych do badania PARADIGM-HF). AUC walsartanu było podobne u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań u pacjentów poddawanych dializie. Jednak LBQ657 i walsartan w dużym stopniu wiążą się z białkami osocza i dlatego jest mało prawdopodobne, aby mogły być one skutecznie usunięte z ustroju podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego ekspozycja na sakubitryl zwiększyła się odpowiednio 1,5- i 3,4- krotnie, ekspozycja na LBQ657 zwiększyła się 1,5- i 1,9-krotnie, a ekspozycja na walsartan zwiększyła się 1,2-krotnie i 2,1-krotnie w porównaniu do podania leku odpowiadającym im zdrowym ochotnikom. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego, ekspozycja na wolne stężenia LBQ657 zwiększyła się odpowiednio 1,47- i 3,08-krotnie, a ekspozycja na wolne stężenia walsartanu zwiększyła się odpowiednio 1,09- i 2,20-krotnie w porównaniu do podania leku odpowiadającym im zdrowym ochotnikom. Nie badano produktu leczniczego Entresto u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby lub cholestazą (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wpływ płci

Farmakokinetyka produktu leczniczego Entresto (sakubitryl, LBQ657 i walsartan) jest podobna u mężczyzn i kobiet.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne (w tym badania z poszczególnymi składnikami, sakubitrylem i walsartanem i (lub) produktem leczniczym Entresto), wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności,

rakotwórczości i wpływu na płodność nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Płodność, reprodukcja i rozwój

Leczenie produktem leczniczym Entresto podczas organogenezy spowodowało zwiększoną śmiertelność zarodka i płodu szczurów po podaniu dawek ≥ 49 mg sakubitrylu/51 mg walsartanu/kg mc./dobę ($\leq 0,72$ -krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [MRHD] na podstawie AUC) i królików po podaniu dawek $\geq 4,9$ mg sakubitrylu/5,1 mg walsartanu/kg mc./dobę (2-krotność i 0,03-krotność MRHD odpowiednio na podstawie AUC walsartanu i LBQ657). Lek ma działanie teratogenne, co stwierdzono na podstawie niewielkiej częstości występowania wodogłowia u płodów związanego z podaniem dawek toksycznych dla matki, obserwowanego u królików po podaniu produktu leczniczego Entresto w dawce $\geq 4,9$ mg sakubitrylu/5,1 mg walsartanu/kg mc./dobę. U płodów królika po podaniu dawki bez działań toksycznych na matkę (1,46 mg sakubitrylu/1,54 mg walsartanu/kg mc./dobę) obserwowano zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym (głównie kardiomegalię). U królików po podaniu produktu leczniczego Entresto w dawce 4,9 mg sakubitrylu/5,1 mg walsartanu/kg mc./dobę obserwowano niewielki wzrost występowania dwóch zmian w kośćcu płodu (zniekształcenie jednego z segmentów mostka płodowego, dwudzielne kostnienie segmentów mostka). Działania niepożądane produktu leczniczego Entresto na zarodek i płód przypisuje się antagonistycznemu wpływowi na receptor angiotensyny (patrz punkt 4.6).

Leczenie sakubitrylem podczas organogenezy skutkowało śmiertelnością zarodka i płodu oraz toksycznym wpływem na zarodek i płód (zmniejszona masa ciała płodu i wady kośćca) u królików, którym podawano dawki powodujące toksyczny wpływ na matkę (500 mg/kg mc./dobę; 5,7-krotność MRHD na podstawie pola AUC LBQ657). Po podaniu dawek > 50 mg/kg mc./dobę obserwowano niewielkie uogólnione opóźnienia kostnienia. Tej obserwacji nie uważa się za działanie niepożądane. Nie stwierdzono dowodów na toksyczne działanie na zarodek i płód lub działanie teratogenne u szczurów leczonych sakubitrylem. Najwyższe stężenie sakubitrylu, po którym nie obserwowano działań niepożądanych na zarodek i płód (NOAEL) wyniosło przynajmniej 750 mg/kg mc./dobę u szczurów i 200 mg/kg mc./dobę u królików (2,2-krotność MRHD na podstawie pola AUC LBQ657).

Badania przed- i pourodzeniowego rozwoju szczurów, przeprowadzone z podaniem sakubitrylu w dużych dawkach do 750 mg/kg mc./dobę (2,2-krotność MRHD na podstawie AUC) i walsartanu w dawkach do 600 mg/kg mc./dobę (0,86-krotność MRHD na podstawie AUC) wskazują, że leczenie produktem leczniczym Entresto podczas organogenezy, ciąży i laktacji może wpływać na rozwój i przeżycie potomstwa.

Inne wyniki badań przedklinicznych

Entresto

Wpływ produktu leczniczego Entresto na stężenia amyloidu- β w płynie mózgowo-rdzeniowym i tkance mózgowej oceniano u młodych (2-4 letnich) osobników małp cynomolgus leczonych produktem leczniczym Entresto (24 mg sakubitrylu/26 mg walsartanu/kg mc./dobę) przez dwa tygodnie. W tym badaniu klirens $A\beta$ z płynu mózgowo-rdzeniowego małp cynomolgus był zmniejszony, powodując zwiększenie stężenia $A\beta_{1-40}$, $1-42$ i $1-38$ w płynie mózgowo-rdzeniowym; nie stwierdzono analogicznego zwiększenia stężenia $A\beta$ w mózgu. Nie obserwowano zwiększenia stężenia $A\beta_{1-40}$ i $1-42$ w płynie mózgowo-rdzeniowym w dwutygodniowym badaniu z udziałem zdrowych ochotników (patrz punkt 5.1). Ponadto, badanie toksykologiczne przeprowadzone na małpach cynomolgus leczonych produktem leczniczym Entresto podawanym w dawce 146 mg sakubitrylu/154 mg walsartanu/kg mc./dobę przez 39 tygodni nie wykazało obecności blaszek amyloidowych w mózgu. W tym badaniu nie dokonano jednak ilościowego pomiaru zawartości amyloidu.

Sakubitryl

U młodych szczurów leczonych sakubitrylem (w 7. do 70. dnia po urodzeniu) odnotowano spowolnienie rozwoju masy kości i wydłużenia się kości związanych z wiekiem. Badanie przeprowadzone na dorosłych osobnikach szczura wykazało jedynie minimalny przejściowy efekt hamujący na gęstość mineralną kości i brak takiego wpływu na wszelkie inne parametry istotne dla

wzrostu kości, co wskazuje na brak istotnego wpływu sakubitrylu na kości w populacji pacjentów dorosłych w normalnych warunkach. Nie można jednak wykluczyć łagodnego przejściowego wpływu sakubitrylu na wczesną fazę gojenia się złamań u dorosłych.

Walsartan

U młodych osobników szczura leczonych walsartanem (w 7. do 70. dnia po urodzeniu) nawet tak małe dawki jak 1 mg/kg mc./dobę powodowały utrzymujące się, nieodwracalne zmiany w nerkach polegające na występowaniu nefropatii cewek nerkowych (której niekiedy towarzyszyła martwica nabłonka cewek nerkowych) i poszerzeniu miednicy. Te zmiany w nerkach są spodziewanym, nadmiernym działaniem farmakologicznym inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonisty receptora angiotensyny II typu 1; działania takie obserwuje się w przypadku podawania szczurom w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36-tygodniową ciążą u ludzi, która sporadycznie może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia dziecka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Krospowidon, typ A
Magnezu stearynian
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Entresto 24 mg/26 mg tabletki powlekane

Hypromeloza, typ 2910 (3 mPa·s)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Entresto 49 mg/51 mg tabletki powlekane

Hypromeloza, typ 2910 (3 mPa·s)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Entresto 97 mg/103 mg tabletki powlekane

Hypromeloza, typ 2910 (3 mPa·s)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium. Jeden blister zawiera 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Entresto 24 mg/26 mg tabletki powlekane

Wielkość opakowań: 14, 20, 28 lub 56 tabletek powlekanych i opakowania zbiorcze zawierające 196 (7x28) tabletek powlekanych.

Entresto 49 mg/51 mg tabletki powlekane

Wielkość opakowań: 14, 20, 28 lub 56 tabletek powlekanych i opakowania zbiorcze zawierające 168 (3x56) lub 196 (7x28) tabletek powlekanych.

Entresto 97 mg/103 mg tabletki powlekane

Wielkość opakowań: 14, 20, 28 lub 56 tabletek powlekanych i opakowania zbiorcze zawierające 168 (3x56) lub 196 (7x28) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Entresto 24 mg/26 mg tabletki powlekane

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

Entresto 49 mg/51 mg tabletki powlekane

EU/1/15/1058/002-004

EU/1/15/1058/011-013

Entresto 97 mg/103 mg tabletki powlekane

EU/1/15/1058/005-007

EU/1/15/1058/014-016

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

19 listopada 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.