

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### 1. IME LEKA

Entresto<sup>®</sup>, 26 mg/24 mg, film tableta

Entresto<sup>®</sup>, 51 mg/49 mg, film tableta

Entresto<sup>®</sup>, 103 mg/97 mg, film tableta

INN: valsartan, sakubitril

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Entresto 26mg/24mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 25,7mg valsartana i 24,3mg sakubitrila  
(u obliku natrijumove soli valsartan sakubitril kompleksa).

Entresto 51mg /49mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 51,4mg valsartana i 48,6mg sakubitrila  
(u obliku natrijumove soli valsartan sakubitril kompleksa).

Entresto 103mg/97mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 102,8mg valsartana i 97,2mg sakubitrila  
(u obliku natrijumove soli valsartan sakubitril kompleksa).

Za listu svih pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Entresto 26 mg/24 mg film tableta je ljubičastobela, ovalna, bikonveksna film tableta sa fasetiranim ivicama, bez podeone linije, sa utisnutom oznakom „NVR“ sa jedne strane i „LZ“ sa druge strane.

Entresto 51 mg/ 49 mg film tableta je bleđožuta, ovalna, bikonveksna film tableta sa fasetiranim ivicama, bez podeone linije, sa utisnutom oznakom „NVR“ sa jedne strane i „L1“ sa druge strane.

Entresto 103 mg/97 mg film tableta je svetloružičasta, ovalna, bikonveksna film tableta sa fasetiranim ivicama, bez podeone linije, sa utisnutom oznakom „NVR“ sa jedne strane i „L11“ sa druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Entresto je indikovano za terapiju simptomatske hronične insuficijencije srca sa smanjenom ejakcionom frakcijom kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primene

## Doziranje

Preporučena početna doza leka Entresto je jedna tableta od 51 mg/49 mg dvaput na dan, osim u dole opisanim slučajevima. Dozu treba udvostručiti u 2.-4. nedelji do ciljne doze od jedne tablete od 103 mg/97 mg dvaput na dan, u zavisnosti od toga kako je pacijent podnosi (videti odeljak 5.1).

Ako pacijenti imaju probleme sa podnošenjem (sistolini krvni pritisak [STA] ≤ 95 mmHg, simptomatsku hipotenziju, hiperkalijemiju, disfunkciju bubrega) preporučuje se prilagođavanje lekova koji se istovremeno uzimaju, privremeno postepeno smanjenje doze ili prekid primene leka Entresto (videti odeljak 4.4).

U PARADIGM-HF ispitivanju, lek Entresto je primenjen zajedno sa drugim terapijama za lečenje insuficijencije srca, umesto ACE inhibitora ili drugog blokatora receptora angiotenzina II (ARB) (videti odeljak 5.1). Postoji ograničeno iskustvo sa pacijentima koji trenutno ne uzimaju ACE inhibitor ili ARB ili koji uzimaju male doze tih lekova, pa se preporučuje početna doza od 26 mg/24 mg dvaput na dan i postepena titracija doze (udvostručavanje svake 3-4 nedelje) kod tih pacijenata (videti „Titration“ u odeljku 5.1).

Lečenje ne sme da se započne kod pacijenata sa nivoom kalijuma u serumu >5,4 mmol/L ili sa STA-om <100 mmHg (videti odeljak 4.4). Početna doza od 26 mg/24 mg dvaput na dan treba da se razmotri kod pacijenata sa STA-om ≥100 do 110 mmHg.

Lek Entresto se ne sme uzimati istovremeno sa ACE inhibitorom ili ARB-om. Zbog potencijalnog rizika od angioedema kada se primenjuje istovremeno sa ACE inhibitorom, ne sme da se započne terapija najmanje 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5).

Valsartan sadržan u leku Entresto više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu (videti odeljak 5.2).

Ako pacijent propusti dozu leka Entresto, sledeću dozu treba da uzme prema rasporedu.

### Posebne populacije

#### *Starija populacija*

Doza treba da bude u skladu sa bubrežnom funkcijom starijeg pacijenta.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenta sa blagim (procenjena brzina glomerularne filtracije, engl. Estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) bubrežnom insuficijencijom. Početnu dozu od 26 mg/24 mg dvaput na dan treba razmotriti kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (eGFR 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Budući da postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljak 5.1). Lek Entresto treba primenjivati oprezno i preporučuje se početna doza od 26 mg/24 mg dvaput na dan. Ne postoji iskustvo kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega, i ne preporučuje se primena leka Entresto.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lek Entresto primenjuje kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (stepen A prema Child-Pugh klasifikaciji). Postoji ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stepen B) ili sa AST/ALT vrednostima većim od dvostruke vrednosti gornje granice normalnog raspona. Lek Entresto treba oprezno primenjivati kod tih pacijenata i preporučuje se početna doza od 26 mg/24 mg dvaput na dan (videti odeljke 4.4 i 5.2). Lek Entresto je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (Child-Pugh stepen C) (videti odeljak 4.3).

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost primene leka Entresto kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina nisu

utvrđene. Nema podataka o primeni kod dece.

### Način primene

Oralna primena.

Lek Entresto se može primenjivati uz obrok ili bez njega (videti odeljak 5.2). Tablete se moraju progutati uz čašu vode.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Istovremena primena sa ACE inhibitorima (videti odeljke 4.4 i 4.5). Lek Entresto se ne sme primenjivati do 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom.
- Angioedem u anamnestičkim podacima povezan sa prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om (videti odeljak 4.4).
- Nasledni ili idiopatski angioedem (videti odeljak 4.4).
- Istovremena primena sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa diabetes mellitus-om ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i holestaza (videti odeljak 4.2).
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

- Kombinacija leka Entresto sa ACE inhibitorom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema (videti odeljak 4.3). Lek Entresto ne sme da se započne do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Ako se prekine lečenje lekom Entresto, terapija ACE inhibitorom ne sme da se započne do 36 sati nakon poslednje doze leka Entresto (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5).
- Kombinacija leka Entresto sa direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren se ne preporučuje (videti odeljak 4.5). Kombinacija leka Entresto sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa diabetes mellitus-om ili kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.3 i 4.5).
- Lek Entresto sadrži valsartan i zato ne sme da se primenjuje zajedno sa drugim lekom koji sadrži ARB (videti odeljke 4.2 i 4.5).

#### Hipotenzija

Lečenje ne sme da se započne dok STA nije  $\geq 100$  mmHg. Pacijenti sa STA <100 mmHg nisu bili ispitivani (videti odeljak 5.1). Slučajevi simptomatske hipotenzije zabeleženi su kod pacijenata na terapiji lekom Entresto tokom kliničkih ispitivanja (videti odeljak 4.8), posebno kod pacijenata starosti  $\geq 65$  godina, pacijenata sa oboljenjem bubrega i pacijentima sa niskim STA-om (<112 mmHg). Kada se započinje terapija ili tokom titracije doze leka Entresto, potrebno je rutinski pratiti krvni pritisak. Ako dođe do hipotenzije, preporučuje se privremeno postepeno smanjenje doze ili prekid primene leka Entresto (videti odeljak 4.2). Trebalo bi razmotriti prilagođavanje doze diuretika, istovremeno primenjivanih antihipertenziva i lečenje drugih uzroka hipotenzije (npr. hipovolemije). Veća je verovatnoća da će se simptomatska hipotenzija pojaviti kod pacijenata sa smanjenim ukupnim volumenom, npr. zbog lečenja diureticima, ograničenog unosa soli, dijareje ili povraćanja. Potrebno je korigovati smanjenje natrijuma i/ili smanjenje ukupnog volumena pre početka lečenja lekom Entresto, međutim, takve korektivne mere potrebno je pažljivo proceniti u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom.

## Oštećena bubrežna funkcija

U procenu pacijenata sa insuficijencijom srca uvek treba uključiti procenu bubrežne funkcije. Pacijenti sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega izloženi su većem riziku od razvoja hipotenzije (videti odeljak 4.2). Postoji veoma ograničeno iskustvo sa pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (procenjeni GFR <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) i ti pacijenti mogu da budu izloženi najvećem riziku od hipotenzije (videti odeljak 4.2). Ne postoji iskustvo sa pacijentima koji imaju završni stadijum bolesti bubrega, i ne preporučuje se primena leka Entresto.

## Pogoršanje bubrežne funkcije

Primena leka Entresto može biti povezana sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ovaj se rizik može dodatno povećati zbog dehidracije ili istovremene primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) (videti odeljak 4.5). Postepeno smanjivanje doze treba razmotriti kod pacijenata kod kojih se razvije klinički značajno smanjenje bubrežne funkcije.

## Hiperkalijemija

Lečenje ne treba započeti kod pacijenata sa nivoom kalijuma u serumu >5,4 mmol/L. Primena leka Entresto može biti povezana sa povećanim rizikom od hiperkalijemije, iako može doći i do hipokalijemije (videti odeljak 4.8). Preporučuje se praćenje kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata koji imaju faktore rizika kao što su oštećenje funkcije bubrega, diabetes mellitus ili hipoaldosteronizam ili koji su na dijeti sa visokim sadržajem kalijuma ili koji uzimaju antagoniste mineralokortikoida (videti odeljak 4.2). Ako se kod pacijenata javi klinički značajna hiperkalijemija, preporučuje se prilagođavanje lekova koji se istovremeno primenjuju, ili privremeno postepeno sniženje doze ili trajni prekid terapije. Ako je nivo kalijuma u serumu >5,4 mmol/L, potrebno je razmotriti prekid primene leka Entresto.

## Angioedem

Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih lekom Entresto. Ako se pojavi angioedem, primenu leka Entresto treba odmah prekinuti i obezbediti odgovarajuću terapiju i praćenje dok se znaci i simptomi u potpunosti i trajno ne povuku. Lek se ne sme ponovno primeniti. U slučajevima potvrđenog angioedema kada je pojava otoka ograničena na lice i usne, stanje se uglavnom rešavalo bez terapije, iako su antihistaminici korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti smrtonosan. Ako su uključeni jezik, glotis ili larinks, može doći do opstrukcije disajnih puteva, potrebno je odmah primeniti odgovarajuću terapiju, npr. rastvor adrenalina 1 mg/1 mL (0,3-0,5 mL) i/ili mere neophodne da bi se oslobodio disajni put.

Pacijenti sa anamnestičkim podacima o angioedemu nisu bili ispitivani. S obzirom na to da su oni pod većim rizikom od pojave angioedema, preporučuje se oprezna primena leka Entresto kod tih pacijenata. Lek Entresto je kontraindikovano kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o angioedemu povezanim sa prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om ili s naslednim ili idiopatskim angioedemom (videti odeljak 4.3).

Pacijenti crne rase imaju veću osetljivost na razvoj angioedema (videti odeljak 4.8).

## Pacijenti sa stenozom bubrežne arterije

Lek Entresto može da poveća nivo uree u krvi i kreatinina u serumu kod pacijenata sa obostranom ili jednostranom stenozom bubrežne arterije. Potreban je oprez kod pacijenata sa stenozom bubrežne arterije i preporučuje se praćenje bubrežne funkcije.

## Pacijenti sa NYHA funkcionalnom klasifikacijom IV stepena

Potreban je oprez kada se započinje terapija lekom Entresto kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom

klasifikacijom stepena IV zbog ograničenog kliničkog iskustva u toj populaciji.

### Natriuretski peptid tipa B (BNP)

BNP nije odgovarajući biomarker insuficijencije srca kod pacijenata lečenih lekom Entresto zato što je supstrat neprilizina (videti odeljak 5.1).

### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Postoji ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stepen B) ili sa AST/ALT vrednostima višim od dvostruke vrednosti gornje granice normalnog raspona. Kod tih pacijenata, izloženost može da se poveća i bezbednost nije potvrđena. Zbog toga se savetuje oprez prilikom njegove primene kod tih pacijenata (videti odeljke 4.2 i 5.2). Lek Entresto je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (Child-Pugh stepen C) (videti odeljak 4.3).

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Interakcije koje dovode do kontraindikacije

#### *ACE inhibitori*

Istovremena primena leka Entresto sa ACE inhibitorima je kontraindikovana, jer istovremena inhibicija neprilizina (NEP) i ACE-a može da poveća rizik od angioedema. Primena leka Entresto ne sme da se započne do 36 sati nakon uzimanja poslednje doze terapije ACE inhibitorom. Terapija ACE inhibitorom ne sme da se započne do 36 sati nakon poslednje doze leka Entresto (videti odeljke 4.2 i 4.3).

#### *Aliskiren*

Istovremena primena leka Entresto i lekova koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa diabetes mellitus-om ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljak 4.3). Kombinacija leka Entresto sa direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Kombinacija leka Entresto sa aliskirenom je potencijalno povezana sa većom učestalošću neželjenih reakcija kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

### Interakcije koje dovode do toga da se ne preporučuje istovremena primena

Lek Entresto sadrži valsartan i zbog toga ne sme da se primenjuje zajedno sa drugim lekom koji sadrži ARB (videti odeljak 4.4).

### Interakcije koje zahtevaju mere opreza

#### *Supstrati OATP1B1 i OATP1B3, napr. statini*

*In vitro* podaci ukazuju na to da sakubitril inhibira OATP1B1 i OATP1B3 transportere. Lek Entresto može zbog toga da poveća sistemsku izloženost supstratima OATP1B1 i OATP1B3 kao što su statini. Istovremena primena leka Entresto je povećala C<sub>max</sub> atorvastatina i njegovih metabolita za do 2 puta i PIK za do 1,3 puta. Zato je potreban oprez kada se lek Entresto primenjuje zajedno sa statinima. Nije primećena klinički značajna interakcija među lekovima prilikom istovremene primene simvastatina i leka Entresta.

#### *PDE5 inhibitori uključujući sildenafil*

Dodavanje jednokratne doze sildenafilu leku Entresto u ravnotežnom stanju kod pacijenata sa hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog pritiska u poređenju sa primenom samo leka Entresto. Zbog toga je potreban oprez kada se započinje lečenje sildenafilom ili drugim PDE5 inhibitorom kod pacijenata lečenih lekom Entresto.

#### *Kalijum*

Istovremena primena diuretika koji štede kalijum (triamteren, amilorid), mineralokortikoidnih antagonista

(npr. spironolakton, eplerenon), suplemenata kalijuma, zamena za so koje sadrže kalijum ili druge lekove (kao što je heparin) može da dovede do povećanja kalijuma u serumu i do povećanja serumskog kreatinina. Preporučuje se praćenje kalijuma u serumu ako se lek Entresto primenjuje istovremeno s tim lekovima (videti odeljak 4.4).

#### *Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)*

Kod starijih pacijenata, pacijenata sa smanjenim celokupnim volumenom (uključujući one na terapiji diureticima), ili pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, istovremena primena leka Entresto i NSAIL-a može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije. Zbog toga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije kada se započinje ili modifikuje lečenje kod pacijenata koji su na terapiji lekom Entresto i koji istovremeno uzimaju NSAIL-e (videti odeljak 4.4).

#### *Litijum*

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litijuma u serumu i toksičnost tokom istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II. Interakcije između leka Entresto i litijuma nisu bile ispitivane. Zbog toga se ova kombinacija ne preporučuje. Ako se dokaže da je neophodna primena kombinacije, preporučuje se pažljivo praćenje nivoa litijuma u serumu. Ako se koristi i diuretik, rizik od toksičnosti litijuma može da se dodatno poveća.

#### *Furosemid*

Istovremena primena leka Entresto i furosemida nije imala efekta na farmakokinetiku leka Entresto, ali je smanjila  $C_{max}$  furosemida za 50% i PIK za 28%. Iako nije bilo značajne promene u volumenu urina, izlučivanje natrijuma putem urina se smanjilo u toku 4 sata i 24 sata nakon istovremene primene. Prosečna dnevna doza furosemida bila je nepromenjena u odnosu na početnu dozu do kraja studije PARADIGM-HF kod pacijenata lečenih lekom Entresto.

#### *Nitrati, npr. nitroglicerina*

Nije bilo interakcije između leka Entresto i intravenski primenjenog nitroglicerina u odnosu na smanjenje krvnog pritiska. Istovremena primena nitroglicerina i leka Entresto bila je povezana sa terapijskom razlikom od 5 otkucaja u srčanoj frekvenci u poređenju sa primenom samo nitroglicerina. Sličan efekat na srčanu frekvencu može da se javi kada se lek Entresto istovremeno primenjuje sa sublingvalnim, oralnim ili transdermalnim nitratima. U principu, nije potrebno prilagođavanje doze.

#### *OATP i MRP2 transporteri*

Aktivni metaboliti sakubitрила (LBQ657) i valsartana su supstrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; valsartan je takođe supstrat MRP2. Zbog toga istovremena primena leka Entresto sa inhibitorima OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (npr. rifampicinom, ciklosporinom), OAT1 (npr. tenofovirom, cidofovirom) ili MRP2 (npr. ritonavirovom) može da poveća sistemsku izloženost LBQ657 ili valsartanu. Potrebna je opreznost kod započinjanja ili završavanja istovremene terapije sa tim lekovima.

#### *Metformin*

Istovremena primena leka Entresto sa metforminom smanjila je i  $C_{max}$  i PIK metformina za 23%. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Stoga je potrebno oceniti klinički status pacijenta kada se započinje terapija lekom Entresto kod pacijenata koji primaju metformin.

#### Interakcije bez značaja

Nije bila uočena klinički značajna interakcija između lekova kada se lek Entresto primenjivao istovremeno sa digoksinom, varfarinom, hidrohlorotiazidom, amlodipinom, omeprazolom, karvedilolom ili kombinacijom levonorgestrel/etinil estradiol.

#### *Interakcije sa CYP 450*

*In vitro* metaboličke studije ukazuju da je potencijal za interakcije sa lekovima na osnovi CYP 450 nizak budući da je metabolizam leka Entresto putem CYP450 enzima ograničen. Lek Entresto ne indukuje niti inhibira CYP450 enzime.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Primena leka Entresto se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće i kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

#### *Valsartan*

Nije potvrđen epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće; međutim, mali porast rizika ne može da se isključi. S obzirom na to da nema kontrolisanih epidemioloških podataka o riziku sa ARB-ovima, za ovu grupu lekova mogu da postoje slični rizici. Ukoliko nastavak terapije ARB-om nije neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na terapiju sa alternativnim antihipertenzivima koji imaju potvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, lečenje ARB-om treba odmah da se prekine, i ako je prikladno, započeti sa alternativnom terapijom. Poznato je da izloženost terapiji ARB-ovima tokom drugog i trećeg trimestra kod ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijenciju bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju).

Ako je do izloženosti ARB-ovima došlo od drugog trimestra trudnoće pa nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lobanje. Odojčad čije su majke uzimale ARB-ove treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (videti odeljak 4.3).

#### *Sakubitril*

Ne postoje podaci o primeni sakubitрила kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

#### *Lek Entresto*

Ne postoje podaci o primeni leka Entresto kod trudnica. Studije sa lekom Entresto kod životinja su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

### Dojenje

Nije poznato da li se lek Entresto izlučuje u majčino mleko. Sastojci leka Entresto, valsartan i sakubitril, su se izlučivali u mleko pacova u laktaciji (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena tokom dojenja zbog potencijalnog rizika od neželjenih reakcija kod dojene novorođenčadi/odojčadi. Potrebno je doneti odluku o tome da li se treba suzdržati od dojenja ili prekinuti uzimanje leka Entresto tokom dojenja, uzimajući u obzir važnost leka Entresto za majku.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o efektu leka Entresto na fertilitet kod ljudi. Nije dokazan poremećaj fertiliteta u studijama sa lekom na mužjacima i ženka pacova (videti odeljak 5.3).

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Entresto ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba imati u vidu da povremeno mogu da se jave vrtoglavica ili umor.

## 4.8. Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom lečenja lekom Entresto bile su hipotenzija, hiperkalijemija i oštećenje bubrega (videti odeljak 4.4). Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih lekom Entresto (videti opis odabranih neželjenih reakcija).

Bezbednost leka Entresto kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca je procenjivana u pivotalnoj studiji faze 3 PARADIGM-HF, u kojoj su poređeni pacijenti lečeni dvaput na dan lekom Entresto 103 mg/97 mg (n=4203) ili enalaprilom 10 mg (n=4229). Pacijenti koji su randomizovani u grupu sa lekom Entresto primali su terapiju sa medijanom trajanja izloženosti od 24 meseca; 3271 pacijent je bio lečen više od jedne godine.

U studiji PARADIGM-HF ispitanici su bili prethodno lečeni ACE inhibitorima i/ili ARB-ovima i morali su uspešno da završe sekvencijalne ulazne periode sa enalaprilom i sa lekom Entresto (medijana trajanja izloženosti leku je 15 odnosno 29 dana) pre perioda dvostruko slepe randomizacije. Tokom ulaznog perioda sa enalaprilom, 1102 pacijenta (10,5%) je trajno prekinulo učestvovanje u studiji, 5,6% zbog neželjene reakcije, najčešće zbog bubrežne disfunkcije (1,7%), hiperkalijemije (1,7%) i hipotenzije (1,4%). Tokom ulaznog perioda sa lekom Entresto, 10,4% pacijenata je trajno prekinulo učestvovanje, 5,9% zbog neželjene reakcije, najčešće bubrežne disfunkcije (1,8%), hipotenzije (1,7%) i hiperkalijemije (1,3%). Zbog isključenja iz studije tokom ulaznog perioda, stope neželjenih reakcija koje su navedene u tabeli dole mogu da budu niže od stopa neželjenih reakcija očekivanih u kliničkoj praksi.

Do prekida terapije zbog neželjenog dejstva u dvostruko slepom periodu studije PARADIGM-HF je došlo kod 450 pacijenata lečenih lekom Entresto (10,7%) i 516 pacijenata lečenih enalaprilom (12,2%).



## Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su rangirane prema klasi sistema organa i po učestalosti, prvo najčešća, prema sledećoj konvenciji: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10000$ ). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj težini.

**Tabela 1** Lista neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Preporučeni termin	Kategorija učestalosti
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Anemija	Česta
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	Preosetljivost	Povremena
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Hiperkalijemija*	Veoma česta
	Hipokalijemija	Česta
	Hipoglikemija	Česta
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Vrtoglavica	Česta
	Glavobolja	Česta
	Sinkopa	Česta
	Posturalna vrtoglavica	Povremena
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Vertigo	Česta
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Hipotenzija*	Veoma česta
	Ortostatska hipotenzija	Česta
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Kašalj	Česta
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Dijareja	Česta
	Mučnina	Česta
	Gastritis	Česta
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Pruritus	Povremena
	Osip	Povremena
	Angioedem*	Povremena
<b>Poremećaji bubrega i urinarnih puteva</b>	Oštećenje funkcije bubrega*	Veoma česta
	Insuficijencija bubrega (insuficijencija bubrega, akutna insuficijencija bubrega)	Česta
<b>Opšti poremećaji stanja na mestu primene</b>	Umor	Česta
	Astenija	Česta

\*Videti opis odabranih neželjenih dejstava.

### Opis odabranih neželjenih dejstava

#### *Angioedem*

Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih lekom Entresto. U studiji PARADIGM-HF, angioedem je bio prijavljen kod 0,5% pacijenata lečenih lekom Entresto, u poređenju sa 0,2% pacijenata lečenih enalaprilom. Veća incidenca angioedema bila je uočena kod pacijenata crne rase lečenih lekom Entresto (2,4%) i enalaprilom (0,5%) (videti odeljak 4.4).

#### *Hiperkalijemija i kalijum u serumu*

U studiji PARADIGM-HF, hiperkalijemija i koncentracije kalijuma u serumu  $>5,4$  mmol/L bile su prijavljene kod 11,6% i 19,7% pacijenata lečenih lekom Entresto, odnosno u 14,0% i 21,1% pacijenata lečenih enalaprilom.

### *Krvni pritisak*

U studiji PARADIGM-HF, hipotenzija i klinički značajno nizak sistolini krvni pritisak (<90 mmHg i smanjenje od početne vrednosti za >20 mmHg) bili su prijavljeni kod 17,6% odnosno 4,76% pacijenata lečenih lekom Entresto, u poređenju sa 11,9% odnosno 2,67% pacijenata lečenih enalaprilom.

### *Oštećenje bubrega*

U studiji PARADIGM-HF, oštećenje bubrega je prijavljeno kod 10,1% pacijenata lečenih lekom Entresto i kod 11,5% pacijenata lečenih enalaprilom.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju kod ljudi. Jednokratna doza leka Entresto od 617 mg valsartana /583 mg sakubitriila i višestruke doze od 463 mg valsartana/ 437 mg sakubitriila (14 dana) bile su ispitivane kod zdravih dobrovoljaca i bile su dobro podnete.

Hipotenzija je najverovatniji simptom predoziranja zbog efekta leka Entresto na sniženje krvnog pritiska. Potrebno je obezbediti simptomatsko lečenje.

Verovatnije je da se lek neće eliminisati hemodijalizom zbog visokog stepena vezivanja za proteine.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin; antagonisti angiotenzina II, druge kombinacije

**ATC šifra:** C09DX04

### Mehanizam delovanja

Lek Entresto pokazuje mehanizam delovanja inhibitora angiotenzinskog receptora neprilizina tako što simultano inhibira neprilizin (neutralna endopeptidaza; NEP) putem LBQ657, aktivnog metabolita proleka sakubitriila, i blokiranjem receptora angiotenzina II tip 1 (AT1) putem valsartana.

Komplementarne kardiovaskularne koristi leka Entresto kod pacijenata sa insuficijencijom srca pripisuju se povećanju količine peptida koje neprilizin razgrađuje, kao što su natriuretski peptidi (NP), pomoću LBQ657 i simultanoj inhibiciji efekata angiotenzina II od strane valsartana. NP-i ostvaruju svoje efekte aktiviranjem za membranu vezanih receptora sparenih sa guanilil ciklazom, što dovodi do povećane koncentracije drugog glasnika cikličnog guanozin monofosfata (cGMP), što bi moglo da dovede do vazodilatacije, natriureze i diureze, povećanja stepena glomerularne filtracije i protoka krvi kroz bubrege, inhibicije oslobađanja renina i aldosterona, smanjenja simpatičke aktivnosti i antihipertrofičkih i antifibrotičkih efekata.

Valsartan inhibira štetne kardiovaskularne i renalne efekte angiotenzina II tako što selektivno blokira AT1 receptor i takođe inhibira oslobađanje aldosterona zavisno od angiotenzina II. Ovo sprečava održavanje aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema koji bi doveo do vazokonstrikcije, zadržavanja natrijuma i tečnosti putem bubrega, aktivacije ćelijskog rasta i proliferacije, i posledičnog maladaptivnog kardiovaskularnog remodelovanja.

### Farmakodinamski efekti

Farmakodinamski efekti leka Entresto su procenjivani nakon primene jednokratne i višekratnih doza kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa insuficijencijom srca, i u skladu su sa simultanom inhibicijom neprilizina i blokadom RAAS-a. U 7-dnevnoj kontrolisanoj studiji sa valsartanom kod pacijenata sa sniženom ejakcionom frakcijom (HFrEF), primena leka Entresto je dovela do početnog povećanja natriureze, povećanja koncentracije cGMP-a u urinu i smanjenja nivoa u plazmi srednje-regionalnog proatrijalnog natriuretskog peptida (MR-proANP) i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) u poređenju sa valsartanom. U 21-dnevnoj studiji kod pacijenta sa HFrEF-om, lek Entresto je značajno povećao ANP i cGMP u urinu i cGMP u plazmi, a smanjio NT-proBNP, aldosteron i endotelin-1 u plazmi u poređenju sa početnim vrednostima. AT1 receptor je takođe blokiran što je dokazano povećanom aktivnošću renina u plazmi i koncentracijama renina u plazmi. U studiji PARADIGM-HF, lek Entresto je smanjio NT-proBNP u plazmi i povećao BNP u plazmi i cGMP u urinu u poređenju sa enalaprilom. BNP nije odgovarajući biomarker insuficijencije srca kod pacijenata na terapiji lekom Entresto zato što je BNP supstrat neprilizina (videti odeljak 4.4). NT-proBNP nije supstrat neprilizina i zbog toga je prikladniji biomarker.

U temeljnoj kliničkoj studiji QTc intervala kod zdravih muških ispitanika, jednokratne doze leka Entresto od 206 mg valsartana/194 mg sakubitriila i 617 mg valsartana/ 583 mg sakubitriila nisu imale uticaj na repolarizaciju srca.

Neprilizin je jedan od mnogih enzima uključenih u klirens  $\beta$ -amiloida ( $A\beta$ ) iz mozga i cerebrospinalne tečnosti (CSF). Primena leka Entresto 206 mg valsartana /194 mg sakubitriila jedanput na dan tokom dve nedelje kod zdravih ispitanika bila je povezana sa povećanjem  $A\beta$ 1-38 u cerebrospinalnoj tečnosti u poređenju sa placebo; nije bilo promena u koncentracijama  $A\beta$ 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tečnosti. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat (videti odeljak 5.3).

### Klinička efikasnost i bezbednost

Doze od 26 mg/ 24 mg; 51 mg /49 mg i 103 mg/ 97 mg se u nekim publikacijama nazivaju 50, 100 ili 200 mg.

#### *PARADIGM-HF*

PARADIGM-HF je bila multinacionalna, randomizovana, dvostruko slepa studija sa 8442 pacijenta u kojoj se upoređivao lek Entresto sa enalaprilom, gde su oba leka primenjivana kod odraslih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca, NYHA klase II-IV i smanjenom ejakcionom frakcijom (ejekciona frakcija leve komore [LVEF]  $\leq 40\%$ , kasnije izmenjeno u  $\leq 35\%$ ) uz druge terapije za insuficijenciju srca. Primarni parametar je bio kardiovaskularna (KV) smrt ili hospitalizacija zbog insuficijencije srca. Pacijenti koji su imali STA  $< 100$  mmHg, teško oštećenje bubrega (eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) i teško oštećenje funkcije jetre bili su isključeni pri skriningu i zbog toga nisu ispitivani prospektivno.

Pre učestovanja u studiji pacijenti su dobro reagovali na standardnu terapiju koja je uključivala ACE inhibitore/ARB-ove ( $> 99\%$ ), beta blokatore (94%), mineralokortikoidne antagoniste (58%) i diuretike (82%). Medijana trajanja praćenja je bila 27 meseci, a pacijenti su se lečili do 4,3 godine.

Od pacijenata je zahtevano da prekinu postojeću terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om i da uđu u uzastopni jednostruki slepi ulazni period tokom koga su primali terapiju enalaprilom 10 mg dvaput na dan, nakon čega je sledilo jednostruko slepo lečenje lekom Entresto 100 mg dvaput na dan, povećano na 200 mg dvaput na dan (videti odeljak 4.8 za prekide tokom ovog perioda). Zatim su bili randomizovani u dvostruko slepi period studije tokom koga su primali ili lek Entresto 200 mg ili enalapril 10 mg dvaput na dan [lek Entresto

(n=4209); enalapril (n=4233)].

Srednja starost ispitivane populacije bila je 64 godine, a 19% imalo je 75 godina ili više. Kod randomizacije je 70% pacijenata bilo NYHA klase II, 24% je bilo klase III, a 0,7% je bilo klase IV. Srednja LVEF bila je 29% i bilo je 963 (11,4%) pacijenata sa početnom LVEF >35% i ≤40%.

U grupi koja je primala lek Entresto, 76% pacijenata je ostalo na ciljnoj dozi od 200 mg dvaput na dan na kraju studije (srednja dnevna doza od 375 mg). U grupi koja je primala enalapril, 75% pacijenata ostalo je na ciljnoj dozi od 10 mg dvaput na dan na kraju studije (srednja dnevna doza od 18,9 mg).

Lek Entresto je bio superiorniji u odnosu na enalapril, smanjujući rizik od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog insuficijencije srca na 21,8% u poređenju sa 26,5% kod pacijenata lečenih enalaprilom. Apsolutna smanjenja rizika bila su 4,7% za udruženi ishod KV smrti ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca, 3,1% samo za KV smrt, i 2,8% samo za prvu hospitalizaciju zbog insuficijencije srca. Relativno smanjenje rizika iznosilo je 20% u odnosu na enalapril (videti Tabelu 2). Ovaj efekat je bio zapažen rano i održao se za celokupno vreme trajanja studije (videti Sliku 1). Obe komponente su doprinele smanjenju rizika. Iznenadna smrt predstavljala je 45% kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 20% kod pacijenata lečenih lekom Entresto u poređenju sa pacijentima lečenim enalaprilom (HR 0,80, p=0,0082). Insuficijencija srca kao pumpe predstavlja 26% kardiovaskularnih smrti i bilo je smanjeno za 21% kod pacijenata lečenih lekom Entresto u poređenju sa pacijentima lečenim enalaprilom (HR 0,79, p=0,0338).

Smanjenje rizika bilo je dosledno zapažano u podgrupama koje su uključivale: pol, starost, rasu, geografiju, NYHA klasu (II/III), ejekcionu frakciju, bubrežnu funkciju, anamnestičke podatke o diabetes mellitus-u ili hipertenziji, prethodnu terapiju za insuficijenciju srca i aatrijalnu fibrilaciju.

Lek Entresto je poboljšao preživljavanje uz značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka od 2,8% (lek Entresto, 17%, enalapril, 19,8%). Relativno smanjenje rizika bilo je 16% u poređenju sa enalaprilom (videti Tabelu 2).

**Tabela 2 Efekat terapije za primarni udruženi cilj, njegove komponente i smrtnost od svih uzroka tokom medijane praćenja od 27 meseci**

	<b>Entresto N=4187<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Enalapril N=4212<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Procena rizika (95% CI)</b>	<b>Relativno smanje- nje rizika</b>	<b>p-vrednost ***</b>
Primarni udruženi cilj KV smrti i hospitalizacija zbog insuficijencije srca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Pojedinačne komponente primarnog udruženog ishoda</b>					
KV smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prva hospitalizacija zbog insuficijencije srca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Sekundarni parametar</b>					
Smrtnost od svih uzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

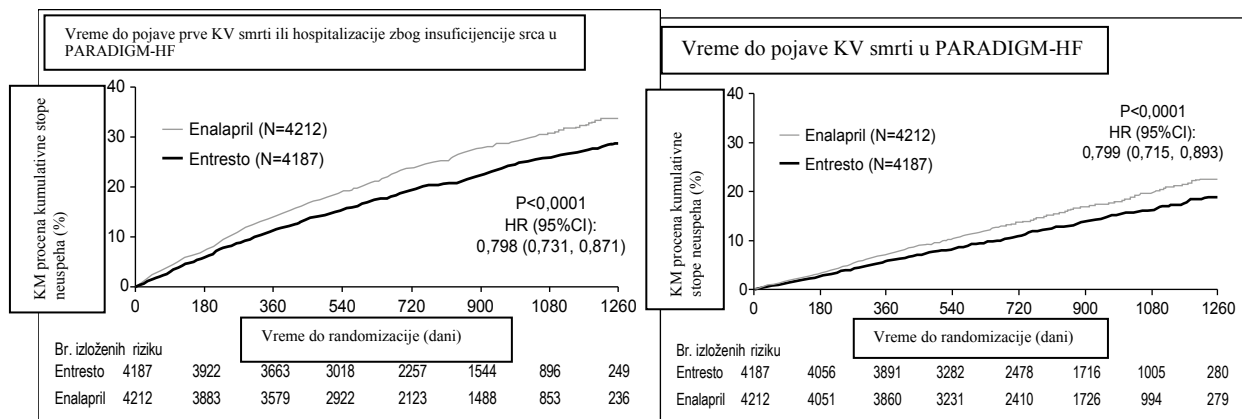
\*Primarni cilj bio je definisan kao vreme do prvog događaja KV smrti ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca.

\*\*KV smrt uključuje sve pacijente koji su umrli do datuma isključivanja bez obzira na prethodnu hospitalizaciju.

\*\*\*Jednostrana p-vrednost

<sup>#</sup> Potpuni set za analizu

**Slika 1 Kaplan-Meierova kriva za primarni udruženi parametar i komponentu KV smrti**



### TITRATION

TITRATION je bila 12-nedeljna studija o bezbednosti i podnošljivosti sa 538 pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca (NYHA klasa II–IV) i sistolnom disfunkcijom (ejekciona frakcija leve komore  $\leq 35\%$ ) koji nikada nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili na različitim dozama ACE inhibitora ili ARB-a pre ulaska u studiju. Pacijenti su primali početnu dozu leka Entresto od 50 mg dvaput na dan i bili su titrirani do 100 mg dvaput na dan, zatim na ciljnu dozu od 200 mg dvaput na dan, sa režimom doziranja od 3 nedelje ili od 6 nedelja.

Više pacijenata koji nikada pre nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili koji su bili na terapiji niskom dozom (ekvivalentno  $<10$  mg enalapрила/dan) moglo je da postigne i održi dozu od 200 mg leka Entresto kada se doza titrirala prema većoj dozi tokom 6 nedelja (84,8%) nasuprot 3 nedelje (73,6%). Ukupno je 76% pacijenata postiglo i održalo ciljnu dozu leka Entresto 200 mg dvaput na dan bez bilo kakvog prekida u doziranju ili postepeno smanjenje doze tokom 12 nedelja.

### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju insuficijencije srca (videti odeljak 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primeni).

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Valsartan koji se nalazi u leku Entresto više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu; 26 mg, 51 mg i 103 mg valsartana u leku Entresto, ekvivalentno je 40 mg, 80 mg, odnosno 160 mg valsartana u drugim formulacijama tableta na tržištu.

### Resorpcija

Nakon oralne primene, lek Entresto se razdvaja na valsartan i prolek sakubitiril. Sakubitiril se dalje metaboliše u aktivni metabolit LBQ657. Oni dostižu maksimalne koncentracije u plazmi za 2 sata, 1 sat, odnosno 2 sata. Procenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primene sakubitirila i valsartana više od 60%, odnosno 23%.

Nakon doziranja leka Entresto dvaput na dan, koncentracije sakubitirila, LBQ657 i valsartana u ravnotežnom stanju se postižu se za tri dana. U ravnotežnom stanju, sakubitiril i valsartan se ne akumuliraju značajno, dok se LBQ657 akumulira 1,6 puta. Primena sa hranom nema značajan klinički uticaj na sistemsku izloženost sakubitirila, LBQ657 i valsartana. Lek Entresto se može primjenjivati sa hranom ili bez nje.

## Distribucija

Sakubitril, LBQ657 i valsartan se u velikoj meri vezuju za proteine plazme (94-97%). Na osnovu poređenja izloženosti plazme i cerebrospinalne tečnosti, LBQ657 prelazi krvno-moždanu barijeru u ograničenoj meri (0,28%). Prosečni prividni volumen distribucije valsartana i sakubitrila bio je 75 L odnosno 103 L.

## Biotransformacija

Sakubitril lako prelazi u LBQ657 pomoću karboksilesteraza 1b i 1c; LBQ657 se dalje ne metaboliše u značajnom opsegu. Valsartan se minimalno metaboliše, s obzirom da se samo oko 20% doze vraća u obliku metabolita. Potvrđen je hidroksilni metabolit valsartana u plazmi sa niskim koncentracijama (<10%).

S obzirom na to da je metabolizam sakubitrila i valsartana posredovan CYP450 enzimima minimalan, ne očekuje se da će istovremena primena lekova koji utiču na CYP450 enzime imati uticaj na farmakokinetiku.

## Eliminacija

Nakon oralne primene, 52-68% sakubitrila (prvenstveno kao LBQ657) i ~13% valsartana i njegovih metabolita se izlučuje urinom; 37-48% sakubitrila (prvenstveno kao LBQ657) i 86% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se stolicom.

Sakubitril, LBQ657 i valsartan eliminišu se iz plazme sa srednjim poluvremenom eliminacije ( $T_{1/2}$ ) od otprilike 1,43 sata, 11,48 sati, odnosno 9,90 sati.

## Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitrila, LBQ657 i valsartana bila je približno linearna u rasponu doza leka Entresto od 26 mg valsartana/ 24 mg sakubitrila do 103 mg valsartana /97 mg sakubitrila.

## Posebne populacije

### *Stariji pacijenti*

Izloženost LBQ657 i valsartana povećava se kod ispitanika starijih od 65 godina za 42%, odnosno 30% u poređenju sa mlađim ispitanicima.

### *Oštećena bubrežna funkcija*

Uočena je korelacija između bubrežne funkcije i sistemske izloženosti LBQ657 kod pacijenata sa blagim do teškim oštećenjem bubrega. Izloženost LBQ657 kod pacijenata sa umerenim ( $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) i teškim oštećenjem bubrega ( $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) bila je 1,4 puta odnosno 2,2 puta veća u poređenju sa pacijentima sa blagim oštećenjem bubrega ( $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) koji su bili najveća grupa pacijenata uključenih u PARADIGM-HF. Izloženost valsartanu je bila slična kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem bubrega u poređenju sa pacijentima sa blagim oštećenjem bubrega. Nisu provedena ispitivanja kod pacijenata koji su na dijalizi. Međutim, LBQ657 i valsartan se u velikoj meri vezuju za proteine plazme i zbog toga je malo verovatno da će se ukloniti dijalizom.

### *Oštećena funkcija jetre*

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre, izloženost sakubitrilu povećala se za 1,5, odnosno 3,4 puta, LBQ657 za 1,5, odnosno 1,9 puta, i valsartanu za 1,2, odnosno 2,1 puta, u poređenju sa odgovarajućim zdravim ispitanicima. Međutim, kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre, izloženosti slobodnih koncentracija LBQ657 su se povećale za 1,47 odnosno 3,08 puta, a izloženosti slobodnih koncentracija valsartana povećale su se za 1,09 odnosno 2,20 puta, u poređenju sa odgovarajućim zdravim ispitanicima. Lek Entresto nije bio ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (videti odeljke 4.3 i 4.4).

*Pol*

Farmakokinetika leka Entresto (sakubitrida, LBQ657 i valsartana) slična je između muških i ženskih ispitanika.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci (uključujući ispitivanja sa komponentama sakubitridom i valsartanom i/ili lekom Entresto) ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i fertiliteta.

#### Fertilnost, reprodukcija i razvoj

Lečenje lekom Entresto tokom organogeneze je dovelo do povećane embriofetalne smrtnosti kod pacova pri dozama  $\geq 51$  mg valsartana/ 49 mg sakubitrida/ kg/dan ( $\leq 0,72$  puta od najveće preporučene doze za ljude [MRHD] na osnovu PIK-a) i kod kunića pri dozama  $\geq 5,1$  mg valsartana /4,9 mg sakubitrida/ kg/dan (2 odnosno 0,03 puta MRHD-a na osnovu PIK-a valsartana, odnosno LBQ657). On je teratogen na osnovu niske incidence fetalne hidrocefalije, povezane sa toksičnim dozama za majku, što je bilo uočeno kod kunića uz dozu leka Entresto  $\geq 5,1$  mg valsartana/ 4,9 mg sakubitrida/kg/dan. Kardiovaskularne abnormalnosti (uglavnom kardiomegalija) uočene su kod fetusa kunića pri dozama koje nisu toksične za majku (1,54 mg valsartana /1,46 mg sakubitrida/ kg/dan). Zapaženo je blago povećanje dve varijacije fetusnog skeleta (deformisana sternebra, dvostrana osifikacija sternebre) koje je bilo uočeno kod kunića pri dozi leka Entresto od 5,1 mg valsartana/ 4,9 mg sakubitrida/ kg/dan. Štetni embriofetalni efekti leka Entresto pripisuju se antagonističkoj aktivnosti prema angiotenzinskom receptoru (videti odeljak 4.6).

Lečenje sakubitridom tokom organogeneze dovelo je do embriofetalne smrtnosti i embriofetalne toksičnosti (smanjena fetalna telesna masa i malformacije skeleta) kod kunića pri dozama povezanim sa maternalnom toksičnošću (500 mg/kg/dan; 5,7 puta MRHD-a na osnovu PIK-a LBQ657). Blago generalizovana odložena osifikacija je bila zapažena pri dozama  $>50$  mg/kg/dan. Ovaj nalaz se ne smatra štetnim. Nisu uočeni dokazi embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti kod pacova tretiranih sakubitridom. Doza pri kojoj nema uočenih štetnih dejstva u embriofetalnom razvoju (NOAEL) za sakubitrid je bila najmanje 750 mg/kg/dan kod pacova i 200 mg/kg/dan kod kunića (2,2 puta MRHD-a na osnovu PIK-a LBQ657).

Pre- i postnatalne razvojne studije kod pacova sprovedene sa visokim dozama sakubitrida do 750 mg/kg/dan (2,2 puta MRHD-a na osnovu PIK-a) i sa valsartanom u dozama do 600 mg/kg/dan (0,86 puta MRHD-a na osnovu PIK-a) ukazuju na to da lečenje lekom Entresto tokom organogeneze, gestacije i laktacije može da ima uticaj na razvoj i preživljavanje potomaka.

#### Ostali pretklinički nalazi

##### *Lek Entresto*

Effekti leka Entresto na koncentracije  $\beta$ -amiloida u cerebrospinalnoj tečnosti i moždanom tkivu procenjeni su kod mladih (2-4 godine starosti) cynomolgus majmuna tretiranih lekom Entresto (26 mg valsartana/24 mg sakubitrida/kg/dan) tokom dve nedelje. U ovom ispitivanju klirens  $\beta$ -amiloida u cerebrospinalnoj tečnosti kod cynomolgus majmuna je bio smanjen, povećavajući nivo  $\beta$ -amiloida 1-40, 1-42 i 1-38 u cerebrospinalnoj tečnosti; nije bilo odgovarajućeg povećanja nivoa  $\beta$ -amiloida u mozgu. Povećanja  $\beta$ -amiloida 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tečnosti nisu bila uočena u dvonedeljnom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (videti odeljak 5.1). Uz to, u toksikološkoj studiji kod cynomolgus majmuna tretiranih lekom Entresto u dozi od 154 mg valsartana /146 mg sakubitrida/ kg/dan tokom 39 nedelja, nije bilo dokaza o prisutnim amiloidnim plakovima u mozgu. Sadržaj amiloida nije, međutim, bio meren kvantitativno u ovoj studiji.

##### *Sakubitrid*

Kod juvenilnih pacova tretiranih sakubitridom (postnatalni dani od 7. do 70.), došlo je do smanjenja razvoja koštane mase i izduženja kostiju povezanih sa starošću. Ispitivanje kod odraslih pacova pokazalo je samo minimalan prolazan inhibicioni efekat na mineralnu gustinu kostiju, ali ne i na bilo koje druge parametre značajne za rast kostiju, što ukazuje da ne postoji značajan efekat sakubitrida na kosti u populacijama odraslih pacijenata u normalnim okolnostima. Međutim, blaga prolazna interferencija sakubitrida sa ranom

fazom zarastanja preloma kod odraslih se ne može isključiti.

### *Valsartan*

Kod juvenilnih pacova tretiranih valsartanom (postnatalni dani od 7. do 70.), doze već od 1 mg/kg/dan proizvele su trajne ireverzibilne promene na bubrezima kao što su tubularna nefropatija (ponekad udružena sa nekrozom tubularnog epitela) i dilatacija bubrežne karlice. Ove promene na bubrezima predstavljaju očekivani preterani farmakološki efekat inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatora angiotenzina II tipa 1; takvi efekti su primećeni ako su pacovi tretirani tokom prvih 13 dana života. Ovaj period se poklapa sa 36 nedelja gestacije kod ljudi, koji se ponekad produži do 44 nedelja nakon začeća kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Entresto 26 mg/24 mg*

##### Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna  
hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana  
krospovidon (tip A)  
magnezijum-stearat  
talk  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

##### Film tablete

hipromeloza 2910 (3 mPa s)  
titan-dioksid (E171)  
makrogol 4000  
talk  
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)  
gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

#### *Entresto 51 mg/ 49 mg*

##### Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna  
hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana  
krospovidon (tip A)  
magnezijum-stearat  
talk  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

##### Film tablete

hipromeloza 2910 (3 mPa s)  
titan-dioksid (E171)  
makrogol 4000  
talk  
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)  
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

#### *Entresto 103 mg /97 mg*

##### Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna



hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana  
krospovidon (tip A)  
magnezijum-stearat  
talk  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

#### Film tablete

hipromeloza 2910 (3 mPa s)  
titan-dioksid (E171)  
makrogol 4000  
talk  
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)  
gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

30 meseci

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.  
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC – aluminijumski blister.  
Jedan blister sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj je smešteno dva ili četiri blistera sa po 14 film tableta i Uputstvo za lek.

Entresto<sup>®</sup> film tableta 26 mg /24 mg: ukupno 28 tableta, 2 x 14 tableta  
Entresto<sup>®</sup> film tableta 51 mg/ 49 mg: ukupno 56 tableta, 4 x 14 tableta  
Entresto<sup>®</sup> film tableta 103 mg/ 97 mg: ukupno 56 tableta, 4 x 14 tableta

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Entresto<sup>®</sup> film tableta 26 mg/ 24 mg, ukupno 28 kom, blister, 2 x 14 kom  
515-01-02644-16-001  
Entresto<sup>®</sup> film tableta 51 mg/ 49 mg, ukupno 56 kom, blister, 4 x 14 kom  
515-01-02645-16-001

Entresto® film tableta 103 mg/ 97 mg, ukupno 56 kom, blister, 4 x 14 kom  
515-01-02646-16-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Entresto® film tableta 26 mg/24 mg, ukupno 28 kom, blister, 2 x 14 kom  
28.02.2017.

Entresto® film tableta 51 mg/49 mg, ukupno 56 kom, blister, 4 x 14 kom  
28.02.2017.

Entresto® film tableta 103 mg/97 mg, ukupno 56 kom, blister, 4 x 14 kom  
28.02.2017.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2017.