ACE инхибитор: Ангиотензин конвертиращ ензим инхибитор; **СН-нФИ:** Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване

Кратка основна информация Entresto

Състав: Entresto 24 mg/26 mg; 49 mg/51 mg; 97 mg/103 mg филмирани таблетки. Всяка филмирана таблетка съдържа сакубитрил (sacubitril) и валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан). **Показания:** Entresto е показан за лечение на симптоматична, хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване при възрастни и с левокамерна систолна дисфункция при деца и юноши на възраст една или повече години. **Дозировка:** Entresto не трябва да се прилага едновременно с ACE-инхибитор или АРБ. Поради потенциалния риск от развитие на ангиоедем при съпътстващо приложение с ACE-инхибитор, лечението не трябва да се започва по-рано от 36 часа след спиране на терапията с ACE-инхибитор. При възрастни препоръчителната начална доза на Entresto е една таблетка от 49 mg/51 mg два пъти дневно. Дозата трябва да се удвои след 2 4 седмици до постигане на таргетната доза 97 mg/103 mg два пъти дневно. Не трябва да се започва лечение при пациенти с ниво на серумния калий >5,4 mmol/l или САН <100 mmHg. При пациентите със САН ≥100 до 110 mmHg трябва да се обмисли начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно. При педиатрични пациенти трябва да се приема перорално два пъти дневно и да се увеличава на всеки 2-4 седмици до достигане на таргетната доза. Entresto филмирани таблетки не са подходящи за деца с телесно тегло под 40 kg. За тях са налични Entresto гранули. При тегло по-малко от 40 kg препоръчителната начална доза е 1,6 mg/kg, междинната - 2,3 mg/kg , таргетната - 3,1 mg/kg, приемани като гранули. При тегло най-малко от 40 kg и по-малко от 50 kg началната доза е 24 mg/26 mg, междинната - 49 mg/51 mg, а таргетната - 72 mg/78 mg, а при тези с тегло над 50 kg - начална 49 mg/51 mg, междинна 72 mg/78 mg и таргетна 97 mg/103 mg. Половината от началната доза се препоръчва при пациенти, които не са приемали ACE-инхибитор или АРБ, или са приемали ниски дози от тези лекарствени продукти, пациенти с бъбречно увреждане и пациенти, които имат умерена степен на чернодробно увреждане. При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно като гранули, след което дозата трябва да се увеличава до стандартната начална доза, като се следва препоръчителното титриране и дозата да се коригира на всеки 3-4 седмици. Лечение не трябва да се започва при пациенти със серумно ниво на калий >5,3 mmol/l или със САН <5-ти персентил за възрастта на пациента. Ако пациентите имат проблеми с поносимостта се препоръчва коригиране на съпътстващите лекарства и временно низходящо титриране или прекъсване приема на Entresto. *Старческа възраст* Дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция на пациентите. *Бъбречно увреждане* Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане трябва да се обмисли половината от началната доза. Тъй като има много ограничен клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, Entresto трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва половината от началната доза. При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно (прилагана като гранули). След започване на лечението дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици като се следва препоръчителното й титриране. Липсва опит при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест и употребата на Entresto не се препоръчва. *Чернодробно увреждане* Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А). Трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница на нормата, като се препоръчва половината от началната доза.. При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg, се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно, прилагана като гранули. След започване на лечението дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици като се следва препоръчителното й титриране. Entresto е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (Child-Pugh клас С). *Педиатрична популация* Безопасността и ефикасността на Entresto при деца и юноши на възраст под 1 година не са установени. Препоръки за дозирoването не могат да бъдат дадени. Начин на приложение Перорално със или без храна. Не се препоръчва разделяне или разтрошаване на таблетките. **Противопоказания:** • Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества. • Съпътстваща употреба с ACE-инхибитори. Entresto не трябва да се прилага до 36 часа след спиране на лечението с ACE-инхибитор. • Анамнеза за развитие на ангиоедем при предшестващо лечение с ACE-инхибитор или АРБ. • Наследствен или идиопатичен ангиоедем. • Съпътстваща употреба с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане. • Тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза. • Втори и трети триместър на бременността. **Предупреждения/ Предпазни мерки:** Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата-система (РААС) • Комбинацията на сакубитрил/валсартан с ACE-инхибитор е противопоказана поради повишения риск от развитие на ангиоедем. Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след спиране на приема на последната доза ACE-инхибитор. Ако лечението със сакубитрил/валсартан бъде спряно, лечението с ACE-инхибитор не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан. • Комбинацията на сакубитрил/валсартан с директни ренинови инхибитори като алискирен не се препоръчва. Комбинацията на сакубитрил/валсартан с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказана при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане. • Entresto съдържа валсартан и поради тази причина не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи АРБ. Хипотония Не трябва да се започва лечение, докато САН не е ≥100 mmHg при възрастни пациенти или ≥5-ти персентил САН за възрастта при педиатрични пациенти. При започване на лечението или по време на титриране, артериалното налягане трябва да бъде редовно проследявано. При поява на хипотония, се препоръчва временно намаляване на дозата или спиране на приема на сакубитрил/валсартан. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на диуретиците, съпътстващите антихипертензивни лекарствени продукти и лечение на другите възможни причини за хипотония (напр. хиповолемия). Недостигът на натрий и/или намаленият циркулаторен обем трябва да бъдат коригирани внимателно преди започване на лечението. Бъбречно увреждане Пациентите с лека и умерена степен на бъбречно увреждане са изложени на по-голям риск от развитие на хипотония. Пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена GFR <30 ml/min/1,73 m2) е възможно да бъдат изложени на по-голям риск от развитие на хипотония. При пациенти с терминален стадий на бъбречна болест сакубитрил/валсартан не се препоръчва. Влошаване на бъбречната функция Употребата на сакубитрил/валсартан може да бъде свързана с намалена бъбречна функция. Хиперкалиемия Не трябва да се започва лечение, ако нивото на серумния калий е >5,4 mmol/l при възрастни пациенти и >5,3 mmol/l при педиатрични пациенти. Употребата на сакубитрил/валсартан може да бъде свързана с повишен риск от развитие на хиперкалиемия, въпреки че може да възникне и хипокалиемия. Ангиоедем Приемът на сакубитрил/валсартан трябва незабавно да се спре. Пациенти със стеноза на бъбречната артерия Употребата на сакубитрил/валсартан може да повиши нивата на урея в кръвта и серумния креатинин при пациенти с двустранна или едностранна стеноза на бъбречната артерия. Пациенти с IV функционален клас според класификация на NYHA Необходимо е повишено внимание поради ограничения клиничен опит. В-тип натриуретичен пептид (BNP) не е подходящ биомаркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан. Пациенти с чернодробно увреждане Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница на нормата. Психични разстройства Психични събития като халюцинации, параноя и нарушения на съня, в контекста на психотични събития, се свързват с употребата на сакубитрил/валсартан. Ако възникне такова събитие при пациент, трябва да се обмисли преустановяване на лечението със сакубитрил/валсартан. Натрий Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 97 mg/103 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. **Взаимодействия:** Взаимодействия, при които има противопоказание *ACE-инхибитори* Съпътстващата употреба с ACE-инхибитори е противопоказана, тъй като може да повиши риска от развитие на ангиоедем. Лечението не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза ACE-инхибитор. Лечението с ACE-инхибитор не трябва да започва до 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан *Алискирен* Съпътстващата употреба с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказана при пациенти със захарен диабет или с бъбречно увреждане (eGFR <60 ml/min/1,73 m2). Не се препоръчва комбинацията на сакубитрил/валсартан с директни ренинови инхибитори, като алискирен, тъй като е свързана потенциално с повишена честота на хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Взаимодействия, при които съпътстваща употреба не се препоръчва Сакубитрил/валсартан съдържа валсартан и не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи АРБ. Взаимодействия, при които се налагат предпазни мерки: Необходимо е повишено внимание при прилагане на сакубитрил/валсартан със статини; силденафил; калий-съхраняващи диуретици (триамтерен, амилорид) антагонисти на минералкортикоидите (напр. спиронолактон, еплеренон), калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарства (като хепарин); нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), Включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 (COX 2); литий; фуросемид; нитрати (напр. нитроглицерин); инхибитори на OATP1B1, OATP1B3 и OAT3 (напр. рифампицин, циклоспорин), OAT1 (напр. теноФовир, цидофовир) или на MRP2 (напр. ритонавир); метформин. Липса на значими взаимодействия Не са наблюдавани при едновременно прилагане с дигоксин, варфарин, хидрохлоротиазид, амлодипин, омепразол, карведилол или комбинацията левоноргестрел/етинилестрадиол. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Сакубитрил/Валсартан не се препоръчва през първия триместър на бременността и е противопоказан през втория и третия триместър. Не се препоръчва по време на кърмене. Липсват данни относно влиянието върху фертилитета. **Нежелани лекарствени реакции:** Обобщение на профила на безопасност Най-често съобщаваните нежелани реакции при възрастни по време на лечението със сакубитрил/валсартан са хипотония (17,6%), хиперкалиемия (11,6%) и бъбречно увреждане (10,1%). Съобщава се за поява на ангиоедем (0,5%). Нежелани реакции според тяхната честота *Много чести:* хиперкалиемия, хипотония, бъбречно увреждане. *Чести:* анемия, хипокалиемия, хипогликемия, замаяност, главоболие, синкоп, вертиго, ортостатична хипотония, кашлица, диария, гадене, гастрит, бъбречна недостатъчност (бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност), умора, астения. *Нечести:* свръхчувствителност, хипонатриемия, постурална замаяност, сърбеж, обрив, ангиоедем. *Редки:* халюцинации (включително слухови и зрителни), нарушения на съня. *Много редки:* параноя. **Забележка:** Лекарството се отпуска по лекарско предписание. Преди предписване, моля запознайте се с пълният текст на кратката характеристика на продукта (КХП, ЕМА 26.05.2023). **Притежател на разрешението за употреба:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ирландия.

Източници:
1. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartan Relative to a Prior Decompensation. The PARADIGM-HF Trial. JACC Heart Fail. 2016;4(10):816-822.**2.** Menendez JT. The mechanism of action of LCZ696. Card Fail Rev. 2016;2(1):40-46. **3.** Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN. Mechanisms of cell death in heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(7):1552-1562 **4.** Claggett B, et al. N Engl J Med. 2015;373(23):2289-2290. **5.** Lewis EF, et al. Circ Heart Fail. 2017;10(8):e003430. **6.** Entresto КХП, ЕМА 26.05.2023; **7.** Yandrapalli et al. Vascular Health and Risk Management 2017:13 369–382. Vascular Health and Risk Management 2017:13 369–382. **8.** Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta Analysis." Journal of the American Heart Association 8.13 (2019): e012272

NOVARTIS
Новартис България ЕООД, София, 1407
Бул. „Никола Вапцаров" 55, Експо 2000 Офис парк, Сграда 4, ет.4
тел.: (+359) 2 489 98 28; факс: (+359) 2 489 98 29

ENT ADV2 15.06.2023 BG ИАА-28178-30.6.2023г.