



健安心100毫克膜衣錠

ENTRESTO 100mg film-coated tablets

衛部藥輸字第 026672 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-19

警語：胎兒毒性

- 如果發現懷孕，應儘速停用 ENTRESTO[®] (參閱 5.1)
- 作用於腎素 - 血管收縮素系統的藥物會傷害發育中的胎兒，甚至導致胎兒死亡 (參閱 5.1)

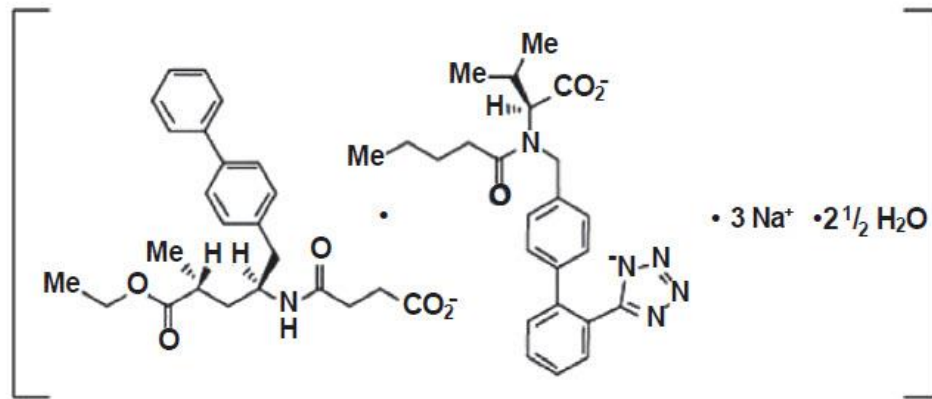
1 性狀

1.1 有效成分及含量

ENTRESTO[®] (sacubitril/valsartan) 是結合中性溶酶 (neprilysin) 抑制劑與血管收縮素II受體阻斷劑的複合體藥品。

ENTRESTO[®]為sacubitril 陰離子、valsartan陰離子、鈉離子及水分子的錯合物，其莫耳比為 1:1:3:2.5。口服後，該錯合物溶離成 sacubitril (之後會代謝為sacubitrilat) 和 valsartan。錯合物的化學名稱為 octadecasodiumhexakis(4-[[[1S, 3R)-1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-4-ethoxy-3-methyl-4-oxobutyl]amino]-4-oxobutanoate)hexakis(N-pentanoyl-N-[[2'-(1H-tetrazol-1-yl)-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl)-L-valinate)—water (1/15)。

實驗式為 C₄₈H₅₅N₆O₈Na₃ · 2.5 H₂O。分子量 957.99，下圖為其結構式：



ENTRESTO[®]為口服膜衣錠，含 24 毫克 sacubitril 和 26 毫克 valsartan；49 毫克sacubitril 和 51 毫克valsartan；或 97 毫克 sacubitril 和 103 毫克 valsartan。

1.2 賦形劑

藥錠所含的非活性成分為微晶纖維素(microcrystalline cellulose)、低取代羥丙基纖維素(low-substituted hydroxypropylcellulose)、交聯聚維酮(crospovidone)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、滑石粉(talc)和膠狀二氧化矽(colloidal silicon dioxide)。膜衣所含的非活性成分為羥丙甲基纖維素(hypromellose)、二氧化鈦 (E 171) (titanium dioxide)、聚乙二醇 4000 (Macrogol 4000)、滑石粉(talc)、紅色氧化鐵(E 172) (iron oxide red)。ENTRESTO[®]50毫克及 ENTRESTO[®]200毫克的膜衣含有黑色氧化鐵(E 172) (iron oxide black)。ENTRESTO[®]100毫克的膜衣含有黃色氧化鐵 (E 172)(iron oxide yellow)。

ENTRESTO[®] 為中央無刻痕的橢圓形膜衣錠，分為下列劑量：

ENTRESTO[®] 50毫克 (sacubitril 24 毫克及 valsartan 26 毫克)：淺紫色膜衣錠，一面刻印「NVR」字樣，另一面刻印「LZ」字樣。

ENTRESTO[®] 100毫克 (sacubitril 49 毫克及 valsartan 51 毫克)：淺黃色膜衣錠，一面刻印「NVR」字樣，另一面刻印「L1」字樣。

ENTRESTO[®] 200毫克 (sacubitril 97 毫克及 valsartan 103 毫克)：淺粉紅色膜衣錠，一面刻印「NVR」字樣，另一面刻印「L11」字樣。

2 適應症

心臟衰竭

治療慢性心臟衰竭 (紐約心臟學會 [NYHA] 第二級至第四級)且左心室射出分率降低的病人，減少心血管死亡和心臟衰竭住院風險。

說明：左心室射出分率(LVEF)為變動的測量值，需依臨床判斷是否以本藥物治療。ENTRESTO可以和其他心臟衰竭療法併用，用於取代血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)或血管收縮素受體阻斷劑 (ARB)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

ENTRESTO[®] 禁止與ACEI併用。如欲從原本使用的 ACEI轉換為 ENTRESTO[®]，兩種藥物之間須間隔 36 小時的藥物排除期(washout period) [參閱禁忌 (4) 及交互作用 (7)]。

ENTRESTO[®] 的建議起始劑量為每日兩次 100毫克。

依據病人耐受情況於 2 至 4 週後加倍 ENTRESTO[®] 劑量，達到每日兩次200毫克的目標維持劑量。

未服用 ACEI或 ARB，或之前使用低劑量前述藥物病人之劑量調整

目前未服用 ACEI或ARB 的病人，或是之前使用低劑量前述藥物的病人，建議之起始劑量為每日兩次 50毫克。依據病人耐受情況，每 2 至 4 週加倍 ENTRESTO[®]劑量，達到每日兩次 200毫克的目標維持劑量。

3.3 特殊族群用法用量

重度腎功能不全病人之劑量調整

重度腎功能不全 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) 的病人，建議起始劑量為每日兩次 50毫克。依據病人耐受情況，每 2 至 4 週加倍 ENTRESTO[®] 劑量，達到每日兩次200毫克的目標維持劑量。

輕度或中度腎功能不全病人，不需要調整起始劑量。

肝功能不全病人之劑量調整

中度肝功能不全 (Child-Pugh B 級) 的病人，建議起始劑量為每日兩次50毫克。依據病人耐受情況，每 2 至 4 週加倍 ENTRESTO[®]劑量，達到每日兩次200毫克的目標維持劑量。

輕度肝功能不全病人，不需要調整起始劑量。

不建議重度肝功能不全病人使用此藥物。

4 禁忌

ENTRESTO[®] 禁用於：

- 對藥品中任何成份過敏的病人。
- 過去使用 ACEI 或 ARB 治療曾有相關血管性水腫病史的病人[參閱警語/注意事項 (5.1)]。
- 併用 ACEI；禁止在使用 ACEI 的 36 小時內轉換至本藥物，或在使用本藥物的 36 小時內轉換至 ACEI [參閱交互作用 (7)]。
- 遺傳性血管性水腫。
- 同時併用 aliskiren 的糖尿病病人[參閱交互作用 (7)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

[胎兒毒性]

ENTRESTO[®] 用於懷孕女性會對胎兒造成傷害。在妊娠第二、三期使用作用於腎素-血管收縮素系統的藥物，會降低胎兒腎功能並增加胎兒及新生兒疾病和死亡率。如果懷孕，請改用其他藥物，並停用 ENTRESTO[®]。然而，如果除了作用於腎素 - 血管收縮素系統的藥物，沒有其他適當替代藥物，或當本藥可救治母親性命時，請告知懷孕女性本藥物對胎兒的潛在風險[參閱特殊族群注意事項(6.1)]。

[血管性水腫]

ENTRESTO[®] 可能造成血管性水腫[參閱副作用/不良反應 (8.2)]。若發生血管性水腫，請立即停用 ENTRESTO[®]，提供適當治療，並監測呼吸道受阻的情形。日後不得再次給予 ENTRESTO[®]。若確認血管性水腫只有臉部和嘴唇腫脹，此狀況通常不須治療即可排除，但抗組織胺可有效緩解症狀。

伴隨喉頭水腫的血管性水腫可能會致命。若發生在舌頭、聲門或喉頭，可能導致呼吸道阻塞，應立即給予適當治療，例如皮下注射 1:1000 (0.3 毫升至 0.5 毫升) 的腎上腺素溶液，並採取必要措施以確保病人呼吸道暢通。

黑人病人使用 ENTRESTO[®] 後，血管性水腫的發生率高於其他種族病人。

若病人曾有血管性水腫病史，使用 ENTRESTO[®] 發生血管性水腫的風險可能較高 [參閱副作用/不良反應 (8.2)]。如果病人過去使用 ACEI 或 ARB 治療曾有相關血管性水腫病史或是有遺傳性血管性水腫，則不得使用 ENTRESTO[®] [參閱禁忌 (4)]。

[低血壓]

ENTRESTO[®] 會使血壓下降，也可能造成有症狀的低血壓。腎素-血管收縮素系統活化的病人，例如體液及/或鹽分流失 (如接受高劑量利尿劑治療) 的病人，其風險更高 [參閱副作用/不良反應 (8.2)]；兩治療組中各約有 1.5% 病人曾發生低血壓之嚴重不良事件。使用 ENTRESTO[®] 前應先矯治體液減少或鹽分流失，或採用較低的起始劑量。如果發生低血壓，應考慮調整利尿劑或併用降血壓藥物的劑量，並治療其他低血壓成因 (例如血量不足)。若採取此類措施後低血壓仍持續，應降低 ENTRESTO[®] 劑量或暫時停用 ENTRESTO[®]。通常不需要永久停止使用治療。

[腎功能不全]

由於 ENTRESTO[®] 會抑制腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (RAAS)，某些病人接受 ENTRESTO[®] 治療後，腎功能可能會下降 [參閱副作用/不良反應 (8.2)]。若病人依賴腎素-血管收縮素-醛固酮系統活性維持腎功能 (例如重度鬱血性心臟衰竭病人)，接受 ACEI 和 ARB 治療，會造成尿量減少、漸進性氮血症，極少數會發生急性腎衰竭和死亡。請密切監測血清肌酸

酞，若病人發生具臨床意義的腎功能降低，應調降劑量或中斷 ENTRESTO[®][參閱特殊族群注意事項 (6.7) 和藥物動力學特性(11)]。

就像其他影響 RAAS的藥物，ENTRESTO[®]用於雙側或單側腎動脈狹窄病人時，可能會增加血中尿素和血清肌酸酐濃度。應監測腎動脈狹窄病人的腎功能。

[高血鉀]

由於藥物作用於 RAAS，因此使用 ENTRESTO[®]可能會發生高血鉀[參閱副作用/不良反應 (8.2)]。應定期監測血清鉀離子濃度並適當治療，尤其是對於有重度腎功能不全、糖尿病、低醛固酮症或接受高鉀含量膳食等高血鉀風險因子的病人，必要時須降低劑量或中斷 ENTRESTO[®] [參閱用法及用量(3.1)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

ENTRESTO[®]用於懷孕女性會對胎兒造成傷害。在妊娠第二、三期使用作用於腎素-血管收縮素系統的藥物，會降低胎兒腎功能並增加胎兒及新生兒疾病和死亡率。大部分流行病學研究僅檢查妊娠第一期使用降血壓藥物導致的胎兒異常，並未區別影響腎素-血管收縮素系統的藥物和其他降血壓藥物的差異。根據動物生殖試驗，在器官形成期間接受 ENTRESTO[®]治療會導致大鼠和兔子的胚胎 - 胎兒死亡率增加，並導致兔子的畸胎。如果懷孕，請改用其他藥物，並停用 ENTRESTO[®]。然而，如果除了影響腎素-血管收縮素系統的藥物，沒有其他適當替代藥物，或本藥可救治母親性命時，請告知懷孕女性本藥物對胎兒的潛在風險。

有關特定族群發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險尚不清楚。在美國一般族群，臨床確認的懷孕中，發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險比例分別為 2-4% 和 15-20%。

臨床評估事項

胎兒/新生兒不良反應

懷孕女性在妊娠第二及三期服用影響腎素-血管收縮素系統的藥物，導致羊水過少，可能造成下列病症：胎兒腎功能降低(導致無尿及腎衰竭)、胎兒肺發育不全、骨骼畸形(包括顱骨發育不全)、低血壓和死亡。

應進行系列超音波檢查以評估羊膜內的環境。請根據妊娠週齡，適時進行胎兒檢查。然而，病人和醫師應瞭解，直到證實胎兒發生不可逆傷害之前，可能都不會發生羊水過少的現象。若發現羊水過少，須考慮使用其他藥物。若新生兒曾在母體內暴露於 ENTRESTO[®]，應密切觀察是否發生低血壓、尿量減少及高血鉀。若發生尿量減少或低血壓，應維持其血壓並給予腎臟灌注。病人可能必須換血或透析，以治療低血壓並接替腎臟功能。

試驗資料

動物試驗資料

在器官形成期間給予 ENTRESTO[®]治療，大鼠在每日每公斤劑量 \geq 49毫克 sacubitril/51毫克 valsartan劑量下(根據血漿濃度對時間曲線下面積[AUC]，相較於每日兩次200毫克之人類最大建議劑量[MRHD]，sacubitril活性代謝物sacubitrilat為 \leq 0.06倍，valsartan為0.72倍)，兔子在每日每公斤劑量 \geq 5毫克 sacubitril/5毫克 valsartan劑量下(依據valsartan和sacubitrilat的AUC，分別為MRHD的2倍和0.03倍)會導致胚胎-胎兒死亡率增加。兔子在 ENTRESTO[®]劑量 \geq 每日每公斤5毫克sacubitril/5毫克valsartan的母體毒性劑量下，會發生少數的胎兒水腦症，顯示

ENTRESTO[®]具有致畸胎性。ENTRESTO[®]的胚胎-胎兒不良作用，係由血管收縮素受體拮抗作用活性導致。

以最高達每日每公斤750毫克劑量的sacubitril [依據sacubitrilat的AUC，為MRHD的2.2倍]，以及最高達每日每公斤600毫克劑量的valsartan [依據AUC，為MRHD的0.86倍]進行之大鼠產前和產後發育試驗顯示，在器官生成期間、妊娠與哺乳期間，使用ENTRESTO[®]治療可能會影響幼崽發育和存活。

6.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示 sacubitril/valsartan 是否會排入人類的乳汁、對接受哺乳嬰兒的影響，或對母乳分泌的作用。但 sacubitril/valsartan 會排入大鼠的乳汁中。由於接受哺乳嬰兒暴露於 sacubitril/valsartan 可能發生嚴重不良反應，不建議在哺乳期間接受 ENTRESTO[®] 治療。

試驗資料

泌乳大鼠口服 (每公斤 15 毫克 sacubitril/15 毫克 valsartan) 以 [¹⁴C] 標定的 ENTRESTO[®] 後，可觀察到 sacubitrilat 排入乳汁中。泌乳大鼠口服 (每公斤 3 毫克單劑) 以 [¹⁴C] 標定的 valsartan 後，可觀察到 valsartan 排入乳汁中。

6.4 小兒

尚未確立 ENTRESTO[®] 用於兒童病人的安全性及療效。

6.5 老年人

65 歲以上病人的藥物動力學並未觀察到相關差異 [參閱藥物動力學特性(11)]。

6.6 肝功能不全

輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 級) 病人服用 ENTRESTO[®] 時，不需要調整劑量。中度肝功能不全 (Child-Pugh B 級) 病人之建議起始劑量為每日兩次 50 毫克。由於未針對重度肝功能不全病人進行過試驗，不建議重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 病人使用 ENTRESTO[®] [參閱用法及用量 (3.1)、藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

輕度 (eGFR 介於 60 至 90 mL/min/1.73 m²) 至中度 (eGFR 介於 30 至 60 mL/min/1.73 m²) 腎功能不全病人不須調整劑量。重度腎功能不全 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) 病人之建議起始劑量為每日兩次 50 毫克。[參閱用法及用量 (2.1)、警語及注意事項 (5.1)、藥物動力學特性 (11)]。

7 交互作用

[腎素-血管收縮素-醛固酮系統雙重阻斷]

ENTRESTO[®] 禁止與 ACEI 併用，以免血管水腫風險升高 [參閱禁忌 (4)]。

由於 ENTRESTO[®] 含有第二型血管收縮素受體阻斷劑 valsartan，故應避免併用 ENTRESTO[®] 和 ARB。

糖尿病病人禁止併用 ENTRESTO[®] 和 aliskiren [參閱禁忌 (4)]。腎功能不全 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) 病人應避免併用 aliskiren。

[鉀離子保留利尿劑]

就像其他阻斷第二型血管收縮素或其作用的藥物，併用鉀離子保留利尿劑（例如 spironolactone、triamterene、amiloride）、鉀離子補充劑或含鉀的代鹽可能會導致血鉀增加 [參閱警語及注意事項 (5.1)]。

[非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)，包括選擇性環氧合酶抑制劑 (COX-2抑制劑)]

若病人年長、細胞外液體積減少 (包括接受利尿劑治療病人) 或腎功能不全，併用 ENTRESTO[®] 和 NSAIDs (包括 COX-2抑制劑) 可能導致腎功能惡化，可能造成急性腎衰竭。這些作用通常可逆。應定期監測腎功能。

[鋰鹽]

併用鋰鹽及第二型血管收縮素受體拮抗劑，曾造成血清鋰鹽濃度增加和鋰鹽中毒。併用 ENTRESTO[®] 和鋰鹽時，應監測血清鋰鹽濃度。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

本仿單其他章節另外說明以下具臨床意義之不良反應：

- 血管性水腫 [參閱警語/注意事項 (5.1)]
- 低血壓 [參閱警語/注意事項 (5.1)]
- 腎功能不全 [參閱警語/注意事項 (5.1)]
- 高血鉀 [參閱警語/注意事項 (5.1)]

8.2 臨床試驗經驗

由於各項臨床試驗的條件差異很大，一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率，並不能與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率直接比較，也未必反映實際的不良反應發生率。PARADIGM-HF 試驗要求受試者在進入隨機分配雙盲期比較 ENTRESTO[®] 和 enalapril 效果之前，必須接續使用 enalapril 和 ENTRESTO[®]，分別完成為期 15 天及 29 天 (中位數) 的導入期。在 enalapril 導入期內，共 1,102 位病人 (10.5%) 永久停止試驗治療，有 5.6% 病人是因為不良事件造成，最常見不良事件為腎功能障礙 (1.7%)、高血鉀 (1.7%) 及低血壓 (1.4%)。在 ENTRESTO[®] 導入期內，另有 10.4% 病人永久停止試驗治療，有 5.9% 病人是因為不良事件造成，最常見不良事件為腎功能障礙 (1.8%)、低血壓 (1.7%) 及高血鉀 (1.3%)。因為該試驗設計了導入期，以下描述的不良反應發生率實際上低於預期。在雙盲期內進行的安全性評估，共納入 4,203 位接受 ENTRESTO[®] 治療的病人和 4,229 位接受 enalapril 治療的病人。PARADIGM-HF 試驗中，隨機分配至 ENTRESTO[®] 的病人，最長接受 4.3 年的治療，用藥持續時間中位數為 24 個月；3,271 位病人接受超過一年的治療。在該試驗雙盲期內，450 位 (10.7%) 接受 ENTRESTO[®] 治療的病人，和 516 位 (12.2%) 接受 enalapril 治療的病人，因為不良事件而停止治療。在 PARADIGM-HF 雙盲期接受 ENTRESTO[®] 治療的病人，其發生率 $\geq 5\%$ 的不良反應如表 1 所示。

PARADIGM-HF 試驗中，enalapril 和 ENTRESTO[®] 導入期的血管性水腫發生率均為 0.1%；在雙盲期，接受 ENTRESTO[®] 治療的病人血管性水腫發生率高於接受 enalapril 治療的病人 (分別為 0.5% 和 0.2%)。黑人病人使用 ENTRESTO[®]，血管水腫發生率為 2.4%，使用 enalapril 血管水腫發生率為 0.5% [參閱警語及注意事項 (5.1)]。

在 PARADIGM-HF 試驗雙盲期，相較於接受 enalapril 治療的病人有 1.1% 發生姿勢性低血壓，接受 ENTRESTO[®] 治療的病人有 2.1% 發生此症。相較於接受 enalapril 治療的病人有 1.3% 發生跌倒，接受 ENTRESTO[®] 治療的病人有 1.9% 發生此症。

表 1：雙盲期接受 ENTRESTO[®] 治療的病人中，發生率 ≥5% 的不良反應

	ENTRESTO [®] (4,203 人) %	enalapril (4,229 人) %
低血壓	18	12
高血鉀	12	14
咳嗽	9	13
暈眩	6	5
腎衰竭/急性腎衰竭	5	5

實驗室檢驗異常

血紅素及血球容積比

在 PARADIGM-HF 試驗雙盲期觀察到，接受 ENTRESTO[®] 治療和接受 enalapril 治療的病人中，大約各有 5% 病人的血紅素/血球容積比降低幅度 >20%。

血清肌酸酐

在雙盲期，接受 ENTRESTO[®] 治療和接受 enalapril 治療的病人中，大約各有 16% 病人的血清肌酸酐升高幅度 >50%。

血清鉀離子

在雙盲期，接受 ENTRESTO[®] 治療和接受 enalapril 治療的病人中，大約各有 16% 病人的鉀離子濃度 >5.5 mEq/L。

8.3 上市後經驗

從自主通報與文獻案例收集之藥物不良反應(頻率未知)

下列藥物不良反應是從自主通報與文獻案例之Entresto上市後經驗所取得。由於這些反應來自族群規模未知的自發性通報，故無法確實地估算其頻率，因此頻率歸類為未知。藥物不良反應為依照MedDRA之器官系統分類(system organ classes)列舉。

表 2：從自主通報與文獻案例收集之藥物不良反應(頻率未知)

免疫系統疾病 過敏(包括紅疹、搔癢、與過敏性反應)

9 過量

ENTRESTO[®] 在人體用藥過量相關資料有限。曾在健康自願受試者進行測試，給予單劑 ENTRESTO[®] 583毫克 sacubitril/617毫克 valsartan，以及多次給藥 437毫克 sacubitril/463毫克 valsartan (14天)，發現耐受良好。

由於 ENTRESTO[®] 有降血壓作用，用藥過量最可能發生的結果是低血壓。應針對症狀進行治療。

由於 ENTRESTO[®] 與蛋白質結合率很高，不太可能由血液透析移除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

ENTRESTO[®] 具有中性溶酶抑制劑 (Neprilysin inhibitor): Sacubitril 及一種血管收縮素受體阻斷劑: valsartan。ENTRESTO[®] 經由前驅藥物 sacubitril 的活性代謝物 sacubitrilat 抑制中性溶酶 (中性肽鏈內切酶; NEP); 並經由 valsartan 阻斷第二型血管收縮素的第一型 (AT₁) 受體。由於 sacubitrilat 抑制中性溶酶，進而增加中性溶酶應降解的胜肽 (例如利鈉尿胜肽); 同時 valsartan 可抑制第二型血管收縮素的作用，因此 ENTRESTO[®] 對心臟衰竭病人的心血管和腎臟會產生作用。Valsartan 經由選擇性阻斷 AT₁ 受體，抑制第二型血管收縮素的作用，並抑制仰賴第二型血管收縮素的醛固酮釋放。

10.2 藥效藥理特性

針對健康受試者和心臟衰竭病人，曾施用單劑和多劑 ENTRESTO[®] 以評估藥效學作用，其結果與抑制中性溶酶同時

阻斷腎素 - 血管收縮素系統的效果一致。在一項針對射出分率降低病人 (HFrEF)，為期 7 天的 valsartan 對照試驗中，相較於 valsartan，施用 ENTRESTO[®] 導致了利鈉尿作用顯著增加 (非持續)、尿液 cGMP 增加，且血漿 MR-proANP 和 NT-proBNP 減少。

在一項 21 天的 HFrEF 病人試驗中，使用 ENTRESTO[®] 使尿液 ANP 和 cGMP 與血漿 cGMP 顯著增加，且血漿 NT-proBNP、醛固酮和內皮素 (endothelin-1) 減少。血漿腎素活性和血漿腎素濃度增加，也證實 ENTRESTO[®] 會阻斷 AT₁ 受體。在 PARADIGM-HF 試驗中，相較於 enalapril，ENTRESTO[®] 降低了血漿 NT-proBNP (非中性溶酶受質)，並增加了血漿 BNP (一種中性溶酶受質) 及尿液 cGMP。

PARAMOUNT 是一項隨機分配、雙盲、為期 36 週的試驗，納入心臟衰竭且左心室射出分率 $\geq 45\%$ 的病人，比較 ENTRESTO[®] 200 毫克 (n=149) 和 valsartan 160 毫克 (n=152) 每日兩次；第 12 週時，ENTRESTO[®] 治療組的 NT-proBNP 減少 17%，而 valsartan 組則增加 8% (p = 0.005)。

QT 延長：在一項評估 QTc 的臨床試驗中 (thorough QTc)，給予健康男性受試者單劑 194 毫克 sacubitril/206 毫克 valsartan 以及 583 毫克 sacubitril/617 毫克 valsartan 的 ENTRESTO[®]，不會影響心臟再極化。

β 澱粉樣蛋白：腦部和腦脊髓液 (CSF) 中，許多酵素與 β 澱粉樣蛋白 (A β) 的清除有關，中性溶酶是其中之一。給予健康受試者 ENTRESTO[®] 194 毫克 sacubitril/206 毫克 valsartan，每日一次、為期兩週，結果發現相較於安慰劑，CSF 中的 A β ₁₋₃₈ 增加，而 CSF 中的 A β ₁₋₄₀ 或 CSF 中的 A β ₁₋₄₂ 濃度沒有變化。目前尚不清楚此項結果的臨床意義 [參閱臨床前安全性資料 (10.3)]。

血壓：高血壓病人在 ENTRESTO[®] 達到穩定態 (194 毫克 sacubitril/206 毫克 valsartan，每日一次、為期五天) 後加入單劑 50 毫克的 sildenafil，相較於僅施用 ENTRESTO[®]，會額外降低血壓 (約 5/4 mmHg，收縮壓/舒張壓)。

併用 ENTRESTO[®] 並未顯著改變靜脈輸注硝化甘油對血壓的作用。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、損害生殖能力**致癌性和致突變性**

小鼠和大鼠的 sacubitril 及 valsartan 致癌性試驗，並未發現 ENTRESTO[®]有任何可能的致癌性。在每日每公斤 1200 毫克的高劑量 (HD) 下，雄小鼠和雌小鼠的 sacubitrilat C_{max} 分別為人類 MRHD 的 14 和 16 倍。在每日每公斤 400 毫克的高劑量 (HD) 下，雄大鼠和雌大鼠的 sacubitrilat C_{max} 分別為 MRHD 的 1.7 和 3.5 倍。研究使用的 valsartan 劑量 (使用高劑量，小鼠和大鼠分別為每日每公斤 160 和 200 毫克) 分別約為 MRHD (依據 mg/m² 估算) 的 4 和 10 倍。

針對 ENTRESTO[®]、sacubitril 和 valsartan 進行的致突變性及誘裂作用試驗，並未顯示具有任何基因或染色體作用。

損害生殖能力

ENTRESTO[®]在最高達每日每公斤 73 毫克 sacubitril/77 毫克 valsartan 的劑量下 (依據 valsartan 和 sacubitrilat 的 AUC，分別為 MRHD 的 ≤1.0 倍及 ≤0.18 倍)，並未對大鼠的生殖能力產生任何作用。

動物毒理學或藥理學

ENTRESTO[®]曾以每日每公斤 24 毫克 sacubitril/26 毫克 valsartan 的劑量用於年幼 (2-4 歲) 獼猴，持續 2 週，評估 ENTRESTO[®]對 CSF 和腦組織中 β 澱粉樣蛋白 (Aβ) 濃度的作用。本試驗中，ENTRESTO[®]會影響 CSF 的 Aβ 清除率，增加了 CSF 中的 Aβ 1-40、1-42 和 1-38 濃度；但腦中的 Aβ 濃度並未對應增加。此外，毒理學試驗中，接受 ENTRESTO[®]每日每公斤 146 毫克 sacubitril/154 毫克 valsartan 39 週的獼猴，腦部並未堆積 β 澱粉樣蛋白。

11 藥物動力學特性**吸收**

口服後，ENTRESTO[®]溶離成 sacubitril 和 valsartan。Sacubitril 接著代謝為 sacubitrilat。Sacubitril、sacubitrilat 和 valsartan 分別在服藥 0.5 小時、2 小時及 1.5 小時達到最大血漿濃度。估計 sacubitril 的口服絕對生體利用率 ≥ 60%。ENTRESTO[®]所含的 valsartan 生體可用率高於其他市售 valsartan 錠劑。ENTRESTO[®]內含之 26 毫克、51 毫克及 103 毫克 valsartan 分別相當於其他市售的 40 毫克、80 毫克及 160 毫克 valsartan 錠劑。每日給予兩次 ENTRESTO[®]後，sacubitril、sacubitrilat 和 valsartan 會在 3 天內達到穩定態濃度。穩定態下，sacubitril 和 valsartan 不會顯著累積，而 sacubitrilat 會累積達 1.6 倍。ENTRESTO[®]隨餐服用時，對 sacubitril、sacubitrilat 或 valsartan 的全身暴露量並無具臨床意義的影響。雖然隨餐服用 ENTRESTO[®]時，valsartan 的曝藥量降低，但此降幅並未伴隨具臨床意義的療效降低。因此 ENTRESTO[®]可隨餐或空腹服用。

分佈

Sacubitril、sacubitrilat 和 valsartan 會與血漿蛋白質高度結合 (94% 至 97%)。依據血漿和 CSF 曝藥量的比較，sacubitrilat 有極少量 (0.28%) 可穿越血腦屏障。Valsartan 和 sacubitril 的平均擬似分佈體積分別為 75 和 103 L。

代謝

Sacubitril 可由酯酶容易轉化為 sacubitrilat；sacubitrilat 不會進一步顯著代謝。Valsartan 只有少量會代謝；約 20% 的劑量會轉為代謝物形式。曾在血漿中發現低濃度 (< 10%) 的羥基代謝物。

排除

口服後，52% 至 68% 的 sacubitril (主要為 sacubitrilat) 和約 13% 的 valsartan 及其代謝物，會由尿液排出；37% 至 48% 的 sacubitril (主要為 sacubitrilat) 和 86% 的 valsartan 及其代謝物會由糞便排出。Sacubitril、sacubitrilat 和 valsartan 由血漿排除的平均排除半衰期 (T_{1/2})，分別約為

1.4 小時、11.5 小時和 9.9 小時。

線性/非線性

Sacubitril、sacubitrilat和 valsartan 的藥物動力學，在 ENTRESTO[®]劑量範圍內 (24 毫克 sacubitril/26 毫克 valsartan 至 194 毫克 sacubitril/206 毫克 valsartan) 為線性。

藥物交互作用

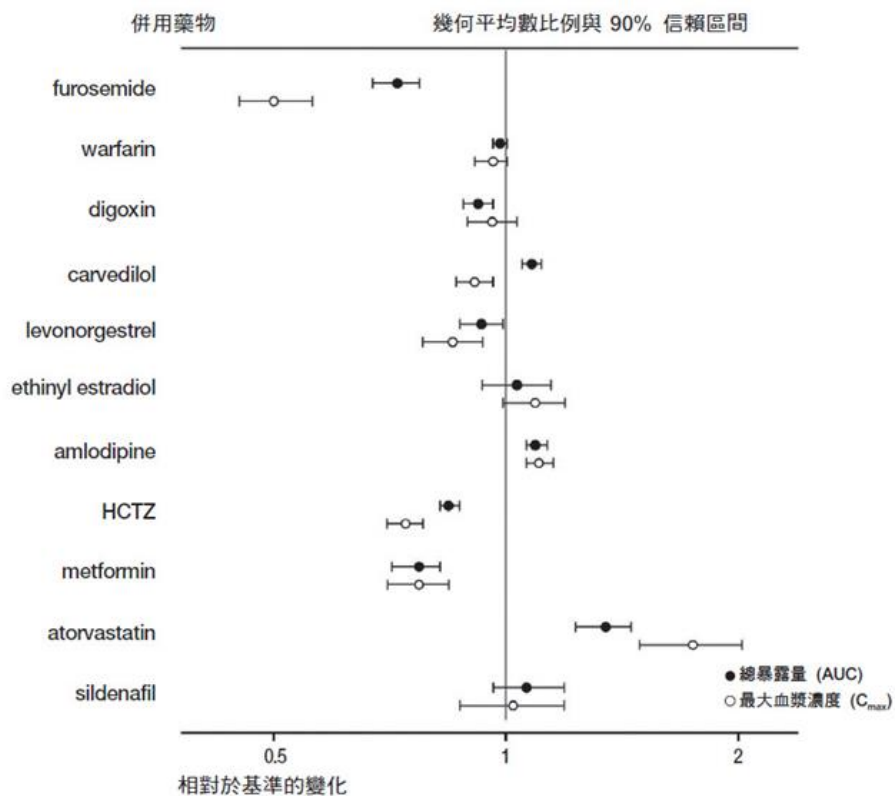
併用藥物對於 ENTRESTO[®]的作用：

由於 sacubitril 和 valsartan 經由 CYP450 酵素代謝的程度極低，併用影響 CYP450 酵素的藥物，不預期會影響 ENTRESTO[®]的藥物動力學。藥物交互作用試驗顯示，併用 furosemide、warfarin、digoxin、carvedilol、levonorgestrel/ethinyl estradiol合併劑、amlodipine、omeprazole、hydrochlorothiazide (HCTZ)、metformin、atorvastatin 及 sildenafil，並未改變 sacubitril、sacubitrilat或 valsartan 的全身暴露量。

ENTRESTO[®]對於併用藥物的作用：

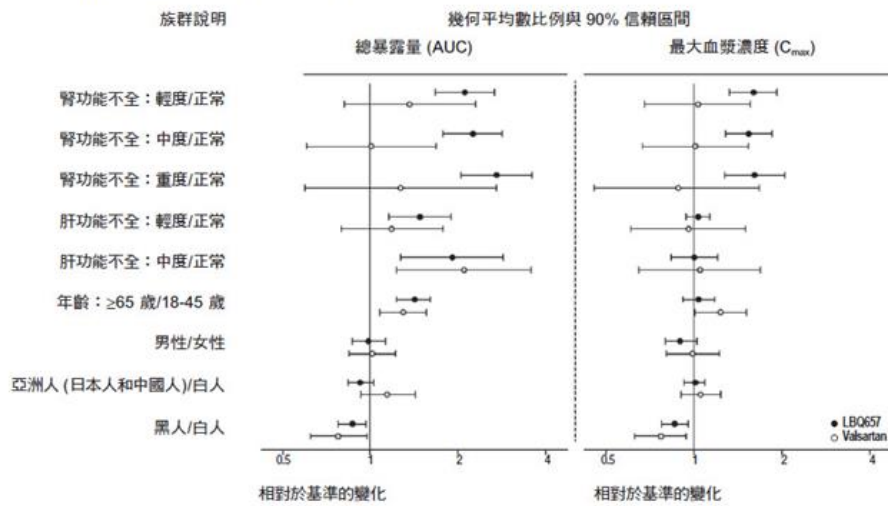
體外試驗顯示，sacubitril 會抑制 OATP1B1 和 OATP1B3 運送蛋白，圖 1 彙整摘述 ENTRESTO[®]對於併用藥物的藥物動力學作用。當atorvastatin和ENTRESTO[®]併用時，atorvastatin及其代謝物的 C_{max}增加2倍，AUC則增加1.3倍。ENTRESTO[®]併用statin類藥品時應注意。當simvastatin和 ENTRESTO[®]併用時，沒有觀察到臨床相關的藥物交互作用。

圖 1：ENTRESTO[®]對於併用藥物的藥物動力學作用



特定族群

關於特定族群對sacubitrilat 和 valsartan 藥物動力學的作用，請見圖 2。

圖 2：特定族群的 ENTRESTO[®] 藥物動力學

註：使用 Child-Pugh 分級標準區分肝功能不全的程度。

12 臨床試驗資料

ENTRESTO[®]是sacubitril及RAS抑制劑(valsartan)的複方，在臨床試驗中，是根據所含兩種成分的總量給藥，亦即分別將24/26毫克、49/51毫克和97/103毫克表示為 50 毫克、100 毫克和 200 毫克。

PARADIGM-HF 試驗

PARADIGM-HF為一多國合作、隨機分配的雙盲試驗，比較 ENTRESTO[®]和 enalapril 對於 8,442 位罹患有症狀的慢性心臟衰竭 (NYHA 第二至四級) 及收縮功能障礙 (左心室射出分率 ≤ 40%) 成人病人的作用。病人必須曾服用 ACEI或 ARB 至少 4 週，並服用最大耐受劑量之乙型阻斷劑。收案篩選時收縮壓 < 100 mmHg 的病人即予以排除。

PARADIGM-HF 試驗的主要目標為，判斷 ENTRESTO[®]減少心血管死亡或心臟衰竭住院綜合事件之風險，是否優於單獨使用 RAS 抑制劑 (enalapril)。

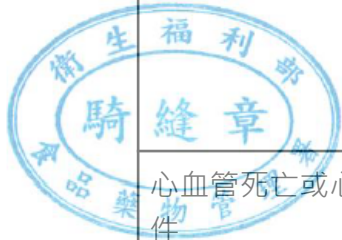
病人停用原本使用的ACEI或ARB治療之後，進入循序單盲導入期，這段期間內，病人接受 enalapril 10 毫克每日兩次治療，接著接受ENTRESTO[®]100 毫克每日兩次治療，並增加至每日兩次 200 毫克。成功完成導入期的病人隨機分配接受ENTRESTO[®]200 毫克每日兩次治療 (4,209 人) 或 enalapril 10 毫克每日兩次治療 (4,233 人)。主要評估指標為首次發生心血管死亡或心臟衰竭住院之綜合事件。追蹤持續時間中位數為 27 個月，病人接受最長達 4.3 年的治療。

試驗族群中包含 66% 白人、18% 亞洲人以及 5% 黑人；受試者平均年齡為 64 歲，其中 78% 為男性。隨機分配時，70% 病人為 NYHA 第二級，24% 病人為 NYHA 第三級，0.7% 病人為 NYHA 第四級。平均左心室射出分率為 29%。60% 病人發生心臟衰竭的成因為冠狀動脈疾病。71% 病人有高血壓病史，43% 病人有心肌梗塞病史，37% 病人的 eGFR < 60 mL/min/1.73m²，35% 病人罹患糖尿病。大部分的病人當時正在使用乙型阻斷劑 (94%)、礦物性皮質素拮抗劑 (58%) 和利尿劑 (82%)。少數病人裝有植入式心臟整流去顫器 (ICD) 或心臟再同步治療去顫器 (CRT-D) (15%)。

PARADIGM-HF 試驗顯示，根據事件發生時間的分析結果，ENTRESTO[®]對於減少心血管死亡或心臟衰竭住院綜合事件之風險，優於 RAS 抑制劑 (enalapril) (危險比0.80；95% 95%信賴區間 [0.73、0.87]，p < 0.0001)。心血管死亡和心臟衰竭住院發生率降低反映了治療效果，請見表 4 及圖 3。猝死佔心血管死亡的 45%，其次為心臟收縮衰竭，佔心血管死亡的 26%。

ENTRESTO[®]也改善了整體存活期 (危險比0.84；95% 信賴區間 [0.76、0.93]，p = 0.0009) (表 4)。主要是由於ENTRESTO[®]能降低心血管死亡發生率的緣故。

表 4：PARADIGM-HF 試驗中，治療對主要綜合事件(primary composite endpoint)、其組成項目、及所有死因死亡率的作用



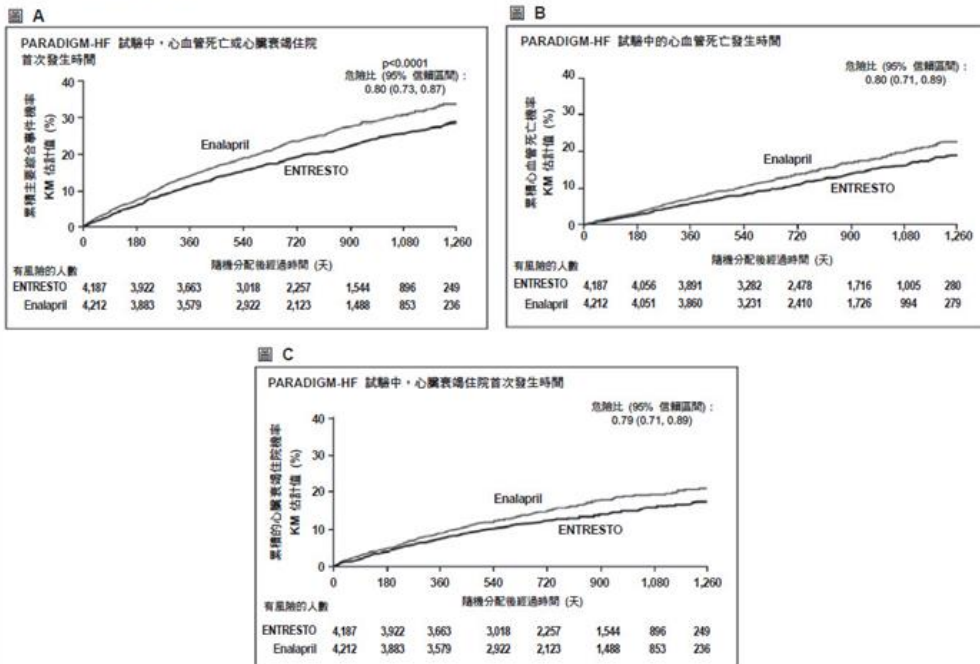
	ENTRESTO® 共 4,187 人 人數 (%)	enalapril 共 4,212 人 人數 (%)	危險比HR (95% 信賴區間)	p 值
心血管死亡或心臟衰竭住院之主要綜合事件 (發生事件為心血管死亡或心臟衰竭住院)	914 (21.8)	1,117 (26.5)	0.80 (0.73, 0.87)	<0.0001
首次發生事件為心血管死亡	377 (9.0)	459 (10.9)		
首次發生事件為心臟衰竭住院	537 (12.8)	658 (15.6)		
發生事件的病人人數：*				
心血管死亡**	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71, 0.89)	
心臟衰竭住院	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71, 0.89)	
所有死因的死亡率	711 (17.0)	835 (19.8)	0.84 (0.76, 0.93)	0.0009

* 並未預先規劃對主要綜合事件的組成項目分析進行多重檢定調整

** 包括死亡前曾因心臟衰竭住院的病人

下圖呈現的 Kaplan-Meier 曲線 (圖 3) 顯示主要綜合事件首次發生時間 (3A) · 心血管死亡發生時間 (3B) · 以及心臟衰竭首次發生時間 (3C)。

圖 3：Kaplan-Meier 曲線：主要綜合事件 (發生事件為心血管死亡或心臟衰竭住院) (A)；心血管死亡事件 (B)；心臟衰竭住院事件 (C)



試驗針對多種人口統計特性、基準點疾病特性及基準點併用藥物進行檢驗，評估這些特性對結果的影響。在受檢驗的子族群中，主要綜合事件的結果均一致 (圖 4)。

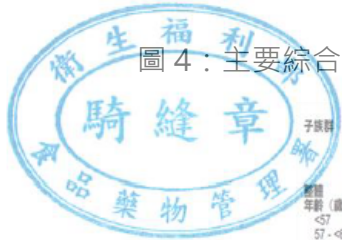
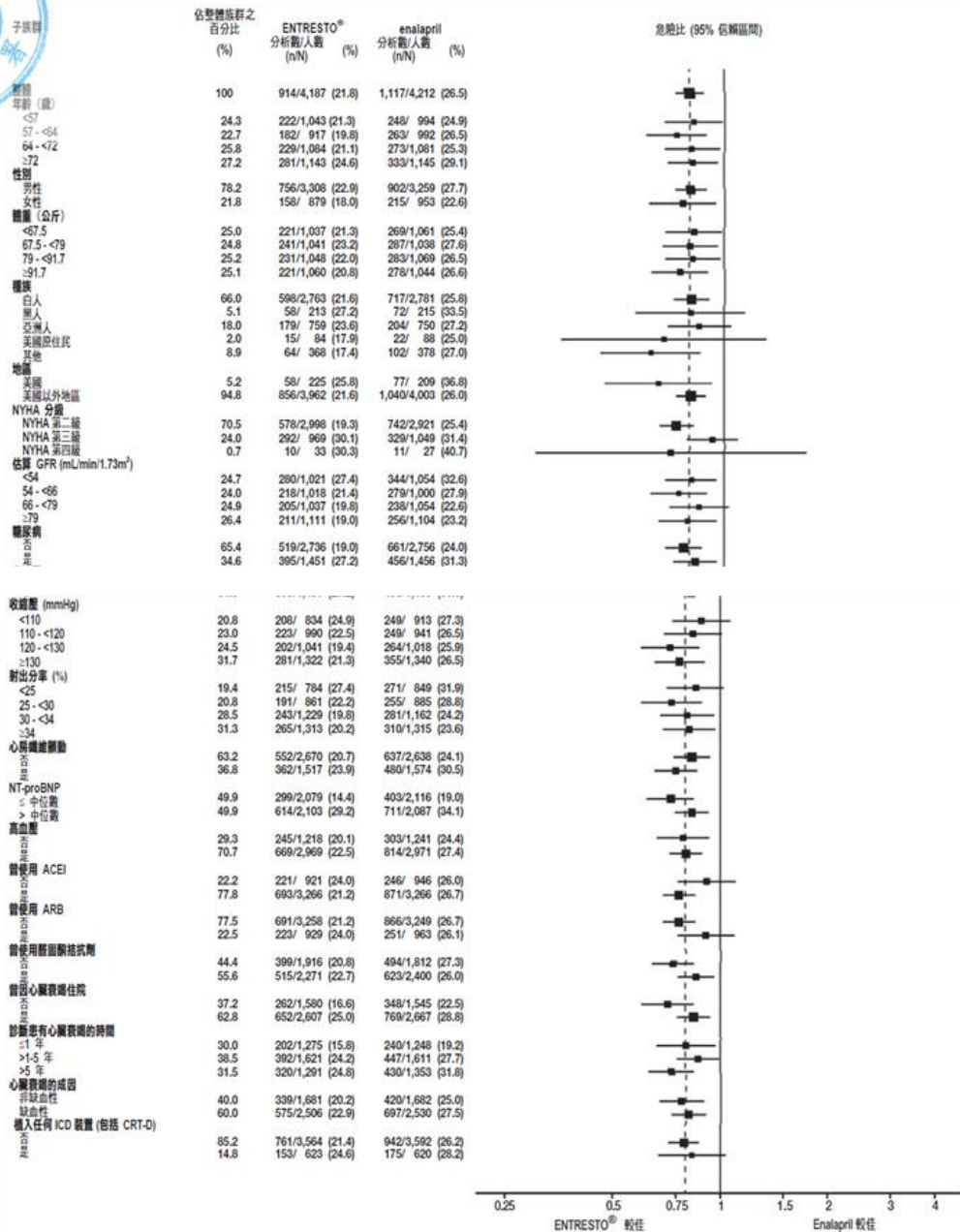


圖 4：主要綜合事件 (心血管死亡或心臟衰竭住院) – 危險比子族群分析 (PARADIGM-HF)



註：上圖所示的不同子族群均為依基準點特性所做的區分。圖中所示之 95% 信賴區間未考量比較的次數，因此在配合其他所有因子調整後，可能無法反映出特定因子的作用。不應過度解讀各族群之間的同質性或異質性。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) 為中央無刻痕的橢圓形雙凸膜衣錠，劑量為50毫克、100毫克或200毫克。所有劑量的藥錠均以雙層鋁箔泡殼包裝(Alu-Alu blister package)。

13.2 效期

如外包装所示。

若已超過盒外標示的有效期限(EXP)，請勿使用。

111.12.19

13.3 儲存條件

請儲存於 30°C 以下，注意防潮，並儲存於原始包裝中。

請放在兒童無法拿取且看不到之處。

15 其他

健安心50 毫克膜衣錠

ENTRESTO® 50 mg Film-Coated Tablets

衛部藥輸字第026670號

健安心100 毫克膜衣錠

ENTRESTO® 100 mg Film-Coated Tablets

衛部藥輸字第026672號

健安心200 毫克膜衣錠

ENTRESTO® 200 mg Film-Coated Tablets

衛部藥輸字第026671號

US-PI: 16 Feb 2021

IPL: 19May2021

TFDA: 1111410080

TWI-181022

製造廠

製造廠: Novartis Farma S.P.A.

地址: Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre, Annunziata, Italy

許可證持有者: Novartis Pharma.

地址: Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

AG

藥商

台灣諾華股份有限公司

地址: 台北市中山區民生東路三段2號8樓