

安喘心 ENTRESTO®

50 毫克膜衣錠
50 mg Film-Coated Tablets



衛部藥輸字第 026670 號

100 毫克膜衣錠
100 mg Film-Coated Tablets

衛部藥輸字第 026672 號

200 毫克膜衣錠
200 mg Film-Coated Tablets

衛部藥輸字第 026671 號

本藥須由醫師處方使用

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 適應症及用法

1.1 心臟衰竭

ENTRESTO® 核准用於治療慢性心臟衰竭 (紐約心臟學會 [NYHA] 第二級至第四級) 及心室射出分率降低的患者，減少心血管死亡和心臟衰竭住院風險。

說明：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)。

2 用法用量

2.1 劑量

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) [參閱禁忌症 (4) 及藥物交互作用 (7.1)]。

ENTRESTO® 的建議起始劑量為每日兩次 100 毫克。依據患者耐受情況於 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。

2.2 不服用 ACEI 或 ARB，或之前用低劑量前流藥物者之劑量調整

目前未服用 ACEI 或 ARB 的患者，或是之前使用低劑量前述藥物的患者，建議之起始劑量為每日兩次 50 毫克。依據患者耐受情況，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。

2.3 重度腎功能不全患者之劑量調整

患者之建議起始劑量，為每日兩次 50 毫克。依據患者耐受情況，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。

2.4 肝功能不全患者之劑量調整

中度肝功能不全 (Child-Pugh B 級) 患者之建議起始劑量，為每日兩次 50 毫克。依據患者耐受情況，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。

不建議重度肝功能不全患者使用此藥物。

3 劑型及劑量

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。

4 禁忌症

ENTRESTO® 禁用於：

- 對藥品中任何成份過敏的患者。
- 過去使用 ACEI 或 ARB 治療曾有相關血管性水腫病史的患者 [參閱警語及注意事項 (5.2)]。
- 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 / 參閱藥物交互作用 (7.1)]。
- 同時併用 aliskiren 的糖尿病患者 [參閱藥物交互作用 (7.1)]。

5 警語及注意事項

5.1 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 [參閱特定族群使用 (8.1)]。

5.2 血管性水腫

ENTRESTO® 可能造成血管性水腫。PARADIGM-HF 試驗的雙盲期內，0.5% 接受 ENTRESTO® 治療的患者及 0.2% 接受 enalapril 治療的患者發生血管性水腫 [參閱不良反應 (6.1)]。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 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患者呼吸道暢通。

黑人患者使用 ENTRESTO® 後，血管性水腫的發生率高於其他種族患者。若患者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 [參閱不良反應 (6.1)]。如果患者過去使用 ACEI 或 ARB 治療曾有相關血管性水腫病史，則不得使用 ENTRESTO® [參閱禁忌症 (4)]。

5.3 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患者，例如體液 / 或鹽分流失 (如接受高劑量利尿劑治療) 的患者，其風險更高。PARADIGM-HF 試驗的雙盲期內，18% 接受 ENTRESTO® 治療的患者及 12% 接受 enalapril 治療的患者，曾發生低血壓之不良事件 [參閱不良反應 (6.1)]；兩治療組中各約有 1.5% 患者會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。

5.4 腎功能不全

由於 ENTRESTO® 會抑制腎素 - 血管收縮素 - 醣固酮系統 (RAAS)，某些患者接受 ENTRESTO® 治療後，腎功能可能會下降。PARADIGM-HF 試驗的雙盲期內，使用 ENTRESTO® 和 enalapril 的治療組均有 5% 患者發生腎衰竭之不良事件 [參閱不良反應 (6.1)]。若患者依賴腎素 - 血管收縮素 - 醣固酮系統活性維持腎功能 (例如重度鬱血性心臟衰竭患者)，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酐，若患者發生具臨床意義的腎功能降低，應調降劑量或中斷 ENTRESTO® [參閱特定族群使用 (8.7) 和臨床藥理學 (11.3)]。

5.5 高血鉀

由於藥物作用於 RAAS，因此使用 ENTRESTO® 可能會發生高血鉀。PARADIGM-HF 試驗的雙盲期內，12% 接受 ENTRESTO® 治療的患者及 14% 接受 enalapril 治療的患者，曾發生高血鉀之不良事件 [參閱不良反應 (6.1)]。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患者，必要時須降低劑量或中斷 ENTRESTO® [參閱用法用量 (2.1)]。

6 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 / 參閱警語及注意事項 (5.2)
- 低血壓 / 參閱警語及注意事項 (5.3)
- 腎功能不全 / 參閱警語及注意事項 (5.4)
- 高血鉀 / 參閱警語及注意事項 (5.5)

6.1 臨床試驗觀察結果

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®，分別完成期 15 天及 29 天 (中位數) 的導入期。在 enalapril 導入期內，共 1,102 位患者 (10.5%) 永久停止重度腎功能不全 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) 患者的建議起始劑量，為每日兩次 50 毫克。依據患者耐受情況，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。

2.4 肝功能不全患者之劑量調整

中度肝功能不全 (Child-Pugh B 級) 患者之建議起始劑量，為每日兩次 50 毫克。依據患者耐受情況，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。

2.4 肝功能不全患者之劑量調整

中度肝功能不全 (Child-Pugh B 級) 患者之建議起始劑量，為每日兩次 50 毫克。依據患者耐受情況，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。

不建議重度肝功能不全患者使用此藥物。

在雙盲期接受 ENTRESTO® 治療的患者，其發生率 ≥ 5% 的不良反應如表 1 所示。

表 1：雙盲期接受 ENTRESTO® 治療的患者中，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

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® 治療的患者血管性水腫發生率高於接受 enalapril 治療的患者 (分別為 0.5% 和 0.2%)。黑人患者使用 ENTRESTO®，血管水腫發生率為 0.2%，使用 enalapril 血管水腫發生率為 0.5% [參閱警語及注意事項 (5.2)]。

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

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 治療的患者中，大約各有 5% 患者的血紅素 / 血球容積比降低幅度 >20%。

血清肌酸酐

在 ENTRESTO® 導入期和 ENTRESTO® 導入期，分別有 1.4% 和 2.2% 的患者血清肌酸酐升高幅度 >50%。在雙盲期，接受 ENTRESTO® 治療和接受 enalapril 治療的患者中，大約各有 16% 患者的血清肌酸酐升高幅度 >50%。

血清鉀離子

在 ENTRESTO® 導入期和 enalapril 導入期，均觀察到約 4% 患者的鉀離子濃度 >5.5 mEq/L。在雙盲期，接受 ENTRESTO® 治療和接受 enalapril 治療的患者中，大約各有 16% 患者的鉀離子濃度 >5.5 mEq/L。

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。

7 藥物交互作用

7.1 腎素 - 血管收縮素 - 醣固酮系統雙重阻斷

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

糖尿病患者禁止併用 ENTRESTO® 和 aliskiren [參閱禁忌症 (4)]。腎功能不全 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) 患者應避免併用 aliskiren。

7.2 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 (5.5)]。

7.3 非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)，包括選擇性環氧化酶抑制劑 (COX-2 抑制劑)

若患者年長、細胞外液體積減少 (包括接受利尿劑治療患者) 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。

7.4 鋼鹽

併用鉀鹽及第二型血管收縮素受體拮抗劑，會造成血清鉀離子濃度增加和鉀鹽中毒。併用 ENTRESTO® 和鉀鹽時，應監測血清鉀離子濃度。

8 特定族群使用

8.1 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 - 血管收縮素系統活性維持腎功能 (例如重度鬱血性心臟衰竭患者)，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

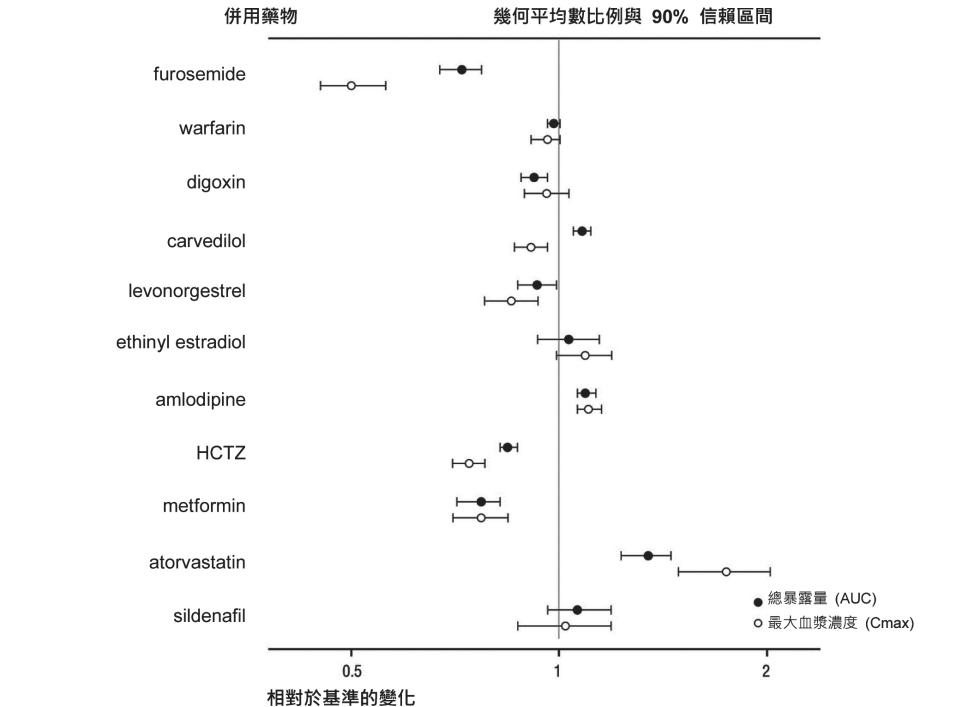
併用藥物對於 ENTRESTO® 的作用：

由於 sacubitril 和 valsartan 經由 CYP450 酶素代謝的程度極低，併用影響 CYP450 酶素的藥物，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/ethynodiol estradiol 合併劑、amlodipine、omeprazole、hydrochlorothiazide (HCTZ)、metformin、atorvastatin 及 sildenafil，並未改變 sacubitril、LBQ657 或 valsartan 的全身暴露量。

ENTRESTO® 對於併用藥物的作用：

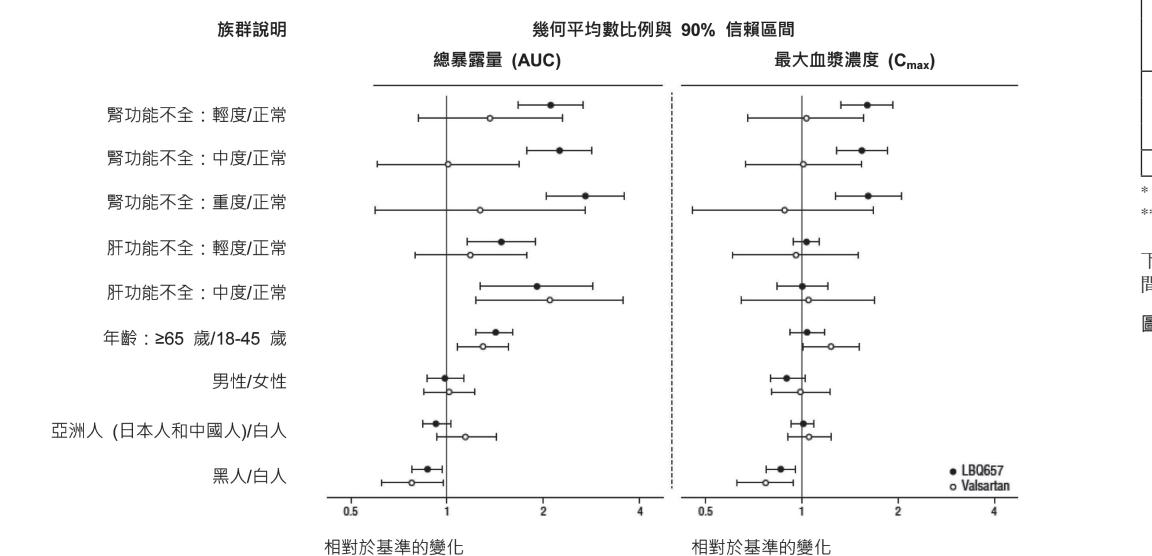
體外試驗顯示，sacubitril 會抑制 OATP1B1 和 OATP1B3 運送蛋白，圖 1 彙整概述 ENTRESTO® 對於併用藥物的藥物動力學作用。

圖 1：ENTRESTO® 對於併用藥物的藥物動力學作用



關於特定族群對 LBQ657 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 非臨床毒理學

12.1 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 LBQ657 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 LBQ657 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 LBQ657 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。

12.2 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 的劑量用於年齡 (2-4 歲) 猴子，持續 2 週，評估 ENTRESTO® 對 CSF 和腦組織中 β -澱粉樣蛋白 ($A\beta$) 濃度的作用。本試驗中，ENTRESTO® 會影響 CSF 的 $A\beta$ 清除率，增加了 CSF 中的 $A\beta$ 1.40-1.42 和 1.38 濃度；但腦中的 $A\beta$ 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 週的猴子，腦部並未堆積 β -澱粉樣蛋白。

13 臨床試驗

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 (左心室射出率 ≤ 40%) 成人患者的作用。患者必須曾服用 ACEI 或 ARB 至少 4 週，並服用最大耐受劑量之乙型阻斷劑。收縮篩選時收縮壓 < 100 mmHg 的患者即予以排除。

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)。

患者停用原本使用的 ACEI 或 ARB 治療之後，進入循序單盲入期，這段期間內，患者接受 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。成功完成導入期的患者隨機分配接受 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，患者接受最長達 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% 患者為 NYHA 第二級，24% 患者為 NYHA 第三級，0.7% 患者為 NYHA 第四級。平均左心室射出率為 29%。60% 患者發生心臟衰竭的成因為冠狀動脈疾病，71% 患者有高血壓病史，43% 患者有心肌梗塞病史，37% 患者的 eGFR < 60 mL/min/1.73m²，35% 患者罹患糖尿病。大部分的患者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%)。少數患者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% 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 2 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 2)。主要是由於 ENTRESTO® 能降低心血管死亡發生率的緣故。

表 2：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)		
發生事件的患者人數：*				
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受試者

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)

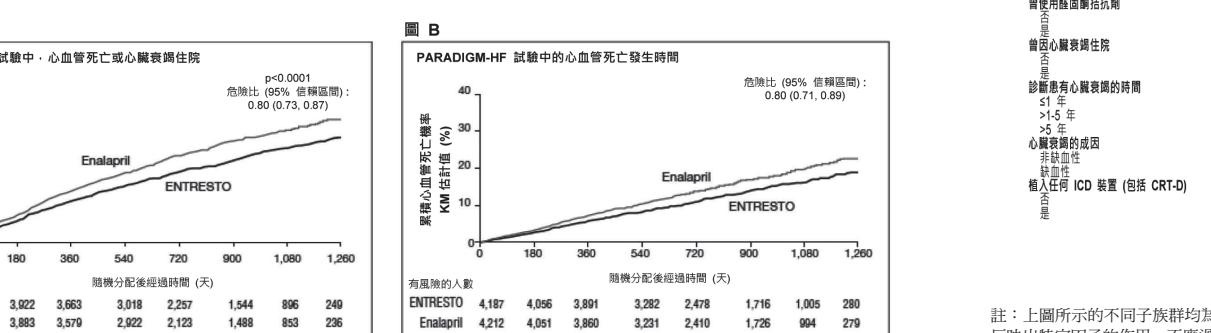
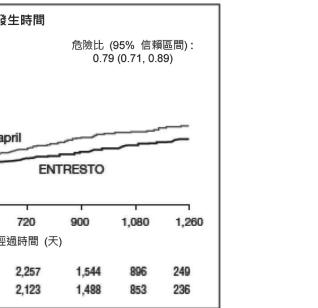


圖 C



14 儲存及注意事項

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泡袋包裝 (Alu-Alu blister package)。若已超過盒外標示的有效期限 (EXP)，請勿使用。請儲存於 30°C 以下，注意防潮，並儲存於原始包裝中。請放在兒童無法取用且看不到之處。

製造廠：Novartis Pharma Stein AG
地 址：Schaffhauserstrasse, CH-4332, Stein, Switzerland
包裝廠：Novartis Farma S.P.A.
地 址：Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre, Annunziata, Italy
藥 商：台灣諾華股份有限公司
地 址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

註：上圖所示的不同子族群均為依基準特性的子族群。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。