

เอกสารกำกับยาที่มีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ กรุณาอ่านเอกสารกำกับยาทุกครั้งก่อนใช้ยา

ENTRESTO®

ENTRESTO 50 มิลลิกรัม ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (แซคคิวบิทริล/ วาลซาร์แทน)

ENTRESTO 100 มิลลิกรัม ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (แซคคิวบิทริล/ วาลซาร์แทน)

ENTRESTO 200 มิลลิกรัม ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (แซคคิวบิทริล/ วาลซาร์แทน)

1. รายละเอียดและส่วนประกอบ

รูปแบบผลิตภัณฑ์

เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ขนาด 50 มิลลิกรัม: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีขาวออกม่วง รูปรี ฐานทั้งสองด้าน ขอบตัด ไม่มีขีดแบ่งครึ่ง ด้านหนึ่งมีอักษร "NVR" อีกด้านหนึ่งมีอักษร "LZ"

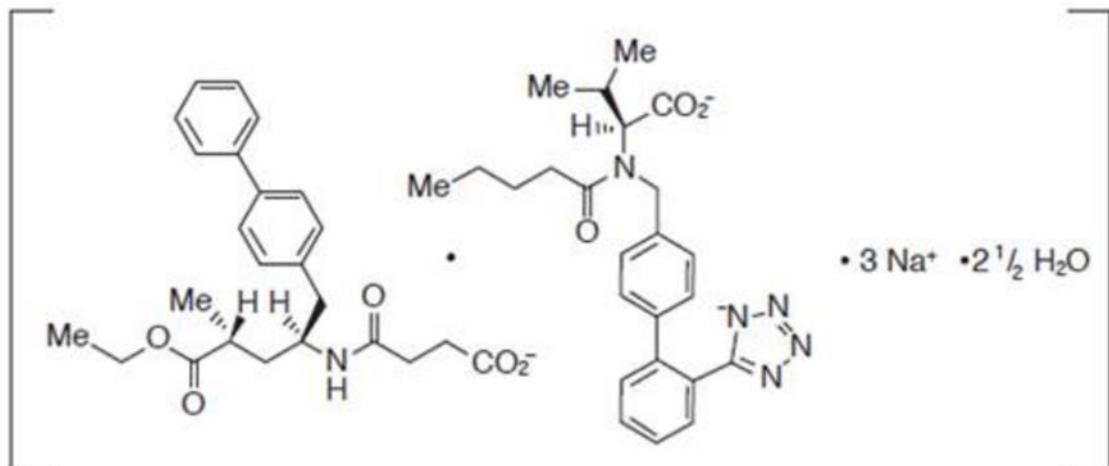
ขนาด 100 มิลลิกรัม: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีเหลืองอ่อน รูปรี ฐานทั้งสองด้าน ขอบตัด ไม่มีขีดแบ่งครึ่ง ด้านหนึ่งมีอักษร "NVR" อีกด้านหนึ่งมีอักษร "L1"

ขนาด 200 มิลลิกรัม: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีชมพูอ่อน รูปรี ฐานทั้งสองด้าน ขอบตัด ไม่มีขีดแบ่งครึ่ง ด้านหนึ่งมีอักษร "NVR" อีกด้านหนึ่งมีอักษร "L11"

ตัวยาสำคัญ

sacubitril/ valsartan

ENTRESTO มีสารประกอบรูปผลึกเกลือในรูปประจุลบของ sacubitril และ valsartan โซเดียมในรูปประจุบวก และโมเลกุลน้ำ ในอัตราส่วนเป็นโมลาร์เท่ากับ 1:1:3:2.5 ตามลำดับ สูตรโมเลกุลของสารประกอบเชิงซ้อน (hemipentahydrate) คือ $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2.5 H_2O$ น้ำหนักโมเลกุลคือ 957.99 และสูตรโครงสร้างคือ:



เมื่อให้ยาโดยการรับประทาน สารประกอบเชิงซ้อนจะแตกตัวออกเป็น sacubitril (ซึ่งจะถูกเมตาบอลิซึมเป็น sacubitrilat) และ valsartan

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ENTRESTO ประกอบด้วย sacubitril/ valsartan 50 มิลลิกรัม*

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ENTRESTO ประกอบด้วย sacubitril/ valsartan 100 มิลลิกรัม*

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ENTRESTO ประกอบด้วย sacubitril/ valsartan 200 มิลลิกรัม*

*ยาบางความแรงอาจไม่มีจำหน่ายในทุกประเทศ

ส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับยา (Excipients)

Microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, crospovidone, magnesium stearate (vegetable origin), talc และ colloidal silicon dioxide

ส่วนประกอบของฟิล์มเคลือบเม็ดยา:

hypromellose, titanium dioxide (E 171), macrogol 4000, talc, iron oxide red (E172)

สำหรับขนาดยา 50 และ 200 มิลลิกรัม: iron oxide black (E172)

สำหรับขนาดยา 100 มิลลิกรัม: iron oxide yellow (E172)

2. ข้อบ่งใช้

ภาวะหัวใจล้มเหลว-ในผู้ใหญ่

ENTRESTO มีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และลดการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ประโยชน์จะเห็นได้ชัดเจนในผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) ต่ำกว่าปกติ

การพิจารณาการรักษา ควรขึ้นกับการตัดสินใจของแพทย์ผู้ทำการรักษา เนื่องจากค่า LVEF เป็นค่าที่ผันแปรได้

ENTRESTO ใช้แทนยากลุ่มยับยั้งการทำงานของ angiotensin-converting enzyme (ACE inhibitor) หรือ angiotensin II receptor blocker (ARB)

ภาวะหัวใจล้มเหลว - ในเด็ก

Entresto มีข้อบ่งใช้ในเด็กและวัยรุ่นที่มีอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป เพื่อใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีความผิดปกติของหัวใจห้องล่างซ้าย Entresto ช่วยลด NT-proBNP และคาดว่าจะสามารถปรับปรุงผลลัพธ์ทางด้านหัวใจและหลอดเลือด

ความดันโลหิตสูง

ENTRESTO มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ (essential hypertension) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่

เนื่องจากความเสี่ยงของความดันโลหิตลดลงมากเกินไป ตามหลักการแล้วไม่ควรใช้ ENTRESTO เป็นยาชนิดแรกสำหรับการรักษาความดันโลหิตสูง

3. ขนาดและการบริหารยา

ขนาดยา

ข้อควรพิจารณาทั่วไป

เนื่องจากมีความเสี่ยงที่อาจเกิดภาวะ angioedema เมื่อใช้ Entresto ร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitor จึงไม่ควรใช้ Entresto หลังจากหยุดการรักษาด้วยยา ACE inhibitor จนกว่าจะครบ 36 ชั่วโมง (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้)

ไม่ควรใช้ Entresto ร่วมกับ ARB เนื่องจาก ENTRESTO มีฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin II receptor (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)

หากผู้ป่วยเริ่มทนต่อยาไม่ได้ (มีอาการแสดงของความดันเลือดต่ำ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ไตทำงานผิดปกติ) ควรพิจารณาปรับยาที่ใช้ร่วมกัน หรือปรับลดขนาดยาของ ENTRESTO ลงชั่วคราว

- ภาวะหัวใจล้มเหลว - ในผู้ใหญ่

ขนาดยาที่แนะนำของ ENTRESTO คือครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ขนาดยาที่แนะนำเมื่อเริ่มต้นใช้ยา ENTRESTO คือครั้งละ 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่มยับยั้งการทำงานของ angiotensin-converting enzyme (ACE inhibitor) หรือ angiotensin II receptor blocker (ARB) แนะนำให้เริ่มจากขนาดยาครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และควรพิจารณาใช้ขนาดยาดังกล่าวกับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACE inhibitor หรือ ARB ในปริมาณต่ำด้วย (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก)

ควรปรับขนาดยาของ ENTRESTO เพิ่มเป็น 2 เท่าทุกๆ 2 ถึง 4 สัปดาห์จนกว่าจะถึงขนาดยาที่แนะนำคือครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้

- ภาวะหัวใจล้มเหลว - ในเด็ก

จากตารางที่ 4-1 แสดงให้เห็นถึงขนาดยาในผู้ป่วยเด็ก โดยขนาดยาที่แนะนำ ควรรับประทานวันละ 2 ครั้ง และควรปรับขนาดยาของ ENTRESTO เพิ่มทุกๆ 2 ถึง 4 สัปดาห์จนกว่าจะถึงขนาดยาที่แนะนำ หากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้

ยาเม็ด Entresto ไม่เหมาะสำหรับเด็กที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 40 กก.

ตารางที่ 4-1 การปรับยาที่แนะนำในเด็ก

น้ำหนักผู้ป่วย	ขั้นตอนการปรับยา (รับประทาน 2 ครั้งต่อวัน)			
	ครึ่งหนึ่งของขนาดยาเริ่มต้น*	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาที่ปรับ	ขนาดยาที่ต้องการ
ผู้ป่วยเด็กที่น้ำหนักน้อยกว่า 40 กิโลกรัม	0.8 มก./กก.#	1.6 มก./กก.#	2.3 มก./กก.#	3.1 มก./กก.#
ผู้ป่วยเด็กที่น้ำหนัก 40 กิโลกรัมขึ้นไป แต่น้อยกว่า 50 กิโลกรัม	0.8 มก./กก.#	50 มก.	100 มก.	150 มก.
ผู้ป่วยเด็กที่น้ำหนัก 50 กิโลกรัมขึ้นไป	50 มก.	100 มก.	150 มก.	200 มก.

* ครึ่งหนึ่งของขนาดยาเริ่มต้นแนะนำในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม ACE inhibitor หรือ ARB หรือผู้ป่วยที่เคยได้รับยานี้ในขนาดต่ำ รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องรุนแรง (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) และผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง (ดูหัวข้อ ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ)

0.8 มก./กก., 1.6 มก./กก., 2.3 มก./กก. และ 3.1 มก./กก. หมายถึงปริมาณรวมของ sacubitril และ valsartan และให้ใช้ในรูป film-coated granules

ในผู้ป่วยที่ปัจจุบันไม่ได้รับกลุ่ม ACE inhibitor หรือ ARB หรือผู้ป่วยที่เคยได้รับยานี้ในขนาดต่ำ แนะนำให้ใช้ยาครึ่งหนึ่งของระดับยาเริ่มต้น หลังจากเริ่มใช้ควรปรับขนาดการใช้ยาตามตาราง 4-1 และปรับอีกครั้งทุก 3-4 สัปดาห์

- ความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ (essential hypertension)

ขนาดยาที่แนะนำเมื่อเริ่มต้นใช้ยา ENTRESTO คือครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง

สำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตเมื่อได้รับ ENTRESTO ครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถเพิ่มขนาดยาเป็น 400 มิลลิกรัม วันละครั้งได้

ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับภาวะหัวใจล้มเหลว แนะนำให้ใช้ยาในขนาดการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

สามารถใช้ยา ENTRESTO ตัวเดียว หรือให้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตสูงตัวอื่นๆ ยกเว้นยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้) และ angiotensin II receptor blocker (ARB) (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) ขนาดยาที่แนะนำคือ ครึ่งหนึ่งของขนาดยาเริ่มต้น และควรระมัดระวังในการใช้ยา ENTRESTO ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากข้อมูลยังมีจำกัด (ดูหัวข้อ เกสซ์วิทยาคลินิก)

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัย หลังจากได้รับยาแล้ว ควรปรับขนาดยาตามที่แนะนำทุกๆ 2-4 สัปดาห์

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา ENTRESTO ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ ร่วมกับไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) ยังไม่มีข้อมูล (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย (eGFR 60-90 mL/min/1.73 m²) ถึงปานกลาง (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²)

- ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง

ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับตับทำงานบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh กลุ่ม B) ขนาดยาที่แนะนำคือ ครึ่งหนึ่งของขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ หลังจากได้รับยาแล้ว ควรปรับขนาดยาตามที่แนะนำทุกๆ 2-4 สัปดาห์

ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุร่วมกับตับทำงานบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh กลุ่ม B) คือ 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ENTRESTO ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh กลุ่ม A)

ยังไม่เคยมีการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh กลุ่ม C) จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา ENTRESTO ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ เกสซ์วิทยาคลินิก)

- ผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น (อายุต่ำกว่า 18 ปี)

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัย และประสิทธิผลของยา ENTRESTO ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 1 ปี จากข้อมูลที่มีในปัจจุบันสามารถดูเพิ่มเติมได้ในหัวข้อที่ 11 (การศึกษาทางคลินิก) แต่ยังไม่มีการปรับขนาดยาที่เหมาะสม

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัย และประสิทธิผลของยา ENTRESTO ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในเด็กและวัยรุ่นที่อายุต่ำกว่า 18 ปี

- ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปีหรือมากกว่า)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่อายุ 65 ปีหรือมากกว่า

วิธีการบริหารยา

ให้ยาดูด้วยการรับประทาน โดยยา ENTRESTO อาจให้พร้อมอาหาร หรือไม่พร้อมกันก็ได้ (ดูหัวข้อ เกสซ์วิทยาคลินิก)

4. ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่มีภูมิไวเกินต่อตัวยาสำคัญ sacubitril, valsartan หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับ
- ห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitor (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง, หัวข้อ ขนาดและการบริหารยา และหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา) จะต้องไม่เริ่มใช้ยา ENTRESTO จนกว่าจะครบ 36 ชั่วโมง หลังจากหยุดการรักษาด้วยยากลุ่ม ACE inhibitor
- ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะ angioedema (ปฏิกริยาการแพ้ยาที่มีอาการบวมในชั้นใต้ผิวหนัง) ที่เกี่ยวเนื่องจากการใช้ยากลุ่ม ACE inhibitor หรือยากลุ่ม ARB
- อาการบวมในชั้นใต้ผิวหนังที่เกิดจากกรรมพันธุ์
- ห้ามใช้ร่วมกับ aliskiren ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)
- ห้ามใช้กับสตรีมีครรภ์ (ดูหัวข้อ สตรีตั้งครรภ์ การเลี้ยงลูกด้วยนมตัวเอง สตรีและบุตรวัยเจริญพันธุ์)

5. คำเตือนและข้อควรระวัง

การปิดกั้นการทำงานของ Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) จากการใช้ยาสองกลุ่มร่วมกัน

- ต้องไม่บริหารยา ENTRESTO ร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitor เนื่องจากจะทำให้เสี่ยงกับภาวะ angioedema ต้องไม่เริ่มการรักษาด้วยยา ENTRESTO จนกระทั่งเวลาผ่านไป 36 ชั่วโมง หลังจากได้รับยากลุ่ม ACE inhibitor โดสสุดท้าย หากหยุดยา ENTRESTO การเริ่มรักษาด้วยยากลุ่ม ACE inhibitor ก็จะต้องรอจนกระทั่งเวลาผ่านไป 36 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา ENTRESTO โดสสุดท้าย (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้, หัวข้อ ขนาดและการบริหารยา และหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)
- ระวังการใช้ยา ENTRESTO ร่วมกับยากลุ่มที่ยับยั้ง renin โดยตรง เช่น aliskiren (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้ และหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา) ต้องไม่ใช้ยา ENTRESTO ร่วมกับ aliskiren ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้)
- ไม่ควรใช้ยา ENTRESTO ร่วมกับยากลุ่ม ARB เนื่องจากยา ENTRESTO มีฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin II receptor (ดูหัวข้อ ขนาดและการบริหารยา และหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)

ความดันเลือดต่ำ

มีรายงานพบภาวะความดันเลือดต่ำที่แสดงอาการในผู้ป่วยที่ได้รับยา ENTRESTO ในการศึกษาทางคลินิก หากเกิดภาวะความดันเลือดต่ำ ควรพิจารณาปรับขนาดยาขับปัสสาวะ ยาลดความดันเลือดที่ใช้คู่กัน และทำการรักษาสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะความดันเลือดต่ำ (เช่น ปริมาตรเลือดน้อย) หากยังคงมีภาวะความดันเลือดต่ำ แม้ว่าจะได้ใช้มาตรการข้างต้นแล้ว ควรปรับลดขนาดยาของ ENTRESTO ลง หรือ

หยุดใช้ยาชั่วคราว (ดูหัวข้อ ขนาดและการบริหารยา) ส่วนใหญ่แล้วไม่จำเป็นต้องหยุดการรักษาเป็นการถาวร ภาวะความดันเลือดต่ำที่แสดงอาการพบได้บ่อยหากผู้ป่วยมีการสูญเสียปริมาณของเหลวในร่างกาย เช่น จากการใช้ยาขับปัสสาวะ การจำกัดปริมาณเกลือที่บริโภค ท้องร่วง หรืออาเจียน เป็นต้น ควรทำการปรับแก้ไขภาวะขาดโซเดียมและของเหลวในร่างกาย ก่อนที่จะเริ่มทำการรักษาด้วยยา ENTRESTO

ภาวะไตทำงานบกพร่อง

เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อ renin-angiotensin-aldosterone system การใช้ยา ENTRESTO อาจสัมพันธ์กับการทำงานของไตลดลง ในการศึกษา PARADIGM-HF พบอุบัติการณ์ที่เกิดเหตุการณ์ทางคลินิกที่อันตรายซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของไตบกพร่อง และเป็นผลให้ต้องหยุดการรักษา จากเหตุการณ์ดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับยา ENTRESTO (0.65%) พบน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยา enalapril (1.28%) ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา ENTRESTO ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ควรระวังการใช้ยา ENTRESTO ในผู้ป่วยมีภาวะไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (ดูหัวข้อ ขนาดและการบริหารยา และหัวข้อ เกสซ์วิทยาคลินิก)

ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น

เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อ renin-angiotensin-aldosterone system การใช้ยา ENTRESTO อาจสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดภาวะเลือดมีโปแตสเซียมสูง ในการศึกษา PARADIGM-HF เหตุการณ์ทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงพบได้น้อยซึ่งเป็นผลให้ต้องหยุดการรักษาพบ 0.26% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ENTRESTO เมื่อเทียบกับ 0.35% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ควรระวังการใช้ยาที่มีผลทำให้ปริมาณโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น (เช่น ยาขับปัสสาวะ ชนิดเก็บโปแตสเซียม ผลิตภัณฑ์เสริมโปแตสเซียม) ร่วมกับยา ENTRESTO หากเกิดภาวะเลือดมีโปแตสเซียมสูงซึ่งมีนัยสำคัญทางคลินิก ควรพิจารณาใช้มาตรการในการลดการได้รับโพแทสเซียมจากอาหาร หรือปรับขนาดยาที่ใช้ร่วมกัน แนะนำให้มีการเฝ้าระวังระดับโปแตสเซียมในซีรัม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น มีภาวะไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง เป็นโรคเบาหวาน มีภาวะฮอร์โมน aldosterone ต่ำ หรือได้รับอาหารที่มีโปแตสเซียมสูง (ดูหัวข้อ ขนาดและการบริหารยา)

ภาวะ Angioedema

พบรายงานภาวะ angioedema ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ENTRESTO หากมีภาวะ angioedema เกิดขึ้นให้หยุดการใช้ยา ENTRESTO ทันที และให้การรักษาอย่างเหมาะสมรวมทั้งเฝ้าระวังจนกว่าอาการและอาการแสดงทั้งหลายจะหายสนิท ห้ามใช้ยา ENTRESTO ซ้ำอีก ในผู้ป่วยที่มีภาวะ angioedema โดยมีการบวมเฉพาะบริเวณหน้าและริมฝีปาก โดยทั่วไปแล้วอาการจะหายเองโดยไม่ต้องทำการรักษา การให้ยาด้านฮีสตามีนมีประโยชน์ในการช่วยลดอาการบวม

การบวมในบริเวณกล่องเสียงอาจเป็นอันตรายร้ายแรงถึงแก่ชีวิต โดยเมื่อมีการบวมในส่วนของลิ้น ฝาปิดกล่องเสียง หรือกล่องเสียง จะทำให้เกิดทางเดินหายใจอุดตันได้ การรักษาที่เหมาะสม เช่น การฉีด สารละลาย epinephrine/adrenaline 1:1000 เข้าใต้ผิวหนัง (0.3 mL ถึง 0.5 mL) และ/หรือ มาตรการอื่นๆ ที่จำเป็นเพื่อแก้ไขการอุดตันทางเดินหายใจของผู้ป่วย เป็นต้น ควรกระทำโดยทันที

ยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะ angioedema มาก่อน ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ความ ระมัดระวังในการใช้ยา ENTRESTO กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ angioedema มากขึ้น ห้ามใช้ยา ENTRESTO ในผู้ป่วยที่มีประวัติของภาวะ angioedema อันเนื่องมาจากการใช้ยาที่ยับยั้ง ACE หรือการรักษาด้วย ARB หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะ angioedema จากการถ่ายทอดทาง กรรมพันธุ์(ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้)

ผู้ป่วยผิวดำอาจมีความไวในการเกิดภาวะ angioedema มากกว่า

ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงที่ไตตีบ (Renal artery stenosis)

เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อ renin-angiotensin-aldosterone system การใช้ยา ENTRESTO อาจมีผลทำให้ระดับยูเรียในเลือด และซีรัมครีอะตินินของผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดที่ไตตีบข้างใด ข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างสูงขึ้นได้ ต้องใช้ยาดด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงที่ไตตีบ และ แนะนำให้มีการเฝ้าระวังการทำงานของไต

6. อาการไม่พึงประสงค์

ภาวะหัวใจล้มเหลว-ผู้ใหญ่

สรุปข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา

ในการศึกษา PARADIGM-HF (เปรียบเทียบกับ enalapril) และ PARAGON-HF (เปรียบเทียบกับ valsartan) มีผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งหมด 6,622 คน ได้รับการรักษาด้วยยา ENTRESTO โดยมีผู้ป่วย 5,085 คนที่ได้รับยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี

PARADIGM-HF

ข้อมูลความปลอดภัยของยา ENTRESTO ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีค่า LVEF <40% (การบีบตัวของหัวใจผิดปกติชนิด reduced ejection fraction) ได้ถูกประเมินในการศึกษา PARADIGM-HF (pivotal phase 3 study) ซึ่งเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ENTRESTO ครั้ง ละ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (n = 4,203) กับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (n = 4,229) ผู้ป่วย ที่ได้รับการสุ่มให้ใช้ยา ENTRESTO ได้รับการรักษาเป็นเวลานานจนถึง 4.3 ปี ค่ามัธยฐานของระยะเวลาใน การสัมผัสยา 24 เดือน โดยมีผู้ป่วยจำนวน 3,271 ราย ได้รับการรักษานานกว่า 1 ปี

การหยุดการรักษาอันเนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์ในช่วงของการศึกษาแบบปิดสองทาง ใน การศึกษา PARADIGM-HF เกิดขึ้นทั้งหมด 450 ราย (10.71%) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ENTRESTO และ 516

ราย (12.20%) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril เหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยซึ่งสัมพันธ์กับการปรับขนาดยา หรือการหยุดการรักษาคือ ความดันเลือดต่ำ ภาวะเลือดมีโปแตสเซียมสูงขึ้น และภาวะไตทำงานบกพร่อง

อุบัติการณ์โดยรวมทางด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ENTRESTO ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว มีจำนวนเทียบเคียงกันกับยา enalapril รูปแบบของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้น สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา ENTRESTO และสภาวะเดิมของผู้ป่วยที่เป็นอยู่

อุบัติการณ์โดยรวมของอาการไม่พึงประสงค์ไม่มีความสัมพันธ์กับเพศ อายุ หรือเชื้อชาติ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาถูกจำแนกตามระบบอวัยวะ ในแต่ละระบบอวัยวะมีการเรียงลำดับให้อาการไม่พึงประสงค์ที่มีความถี่มากที่สุดขึ้นก่อน โดยความถี่ถูกแบ่งประเภทดังนี้ บ่อยมาก ($\geq 1/10$), บ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$), ไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$), น้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$), น้อยมาก ($< 1/10,000$) ภายในแต่ละกลุ่มความถี่นี้ อาการไม่พึงประสงค์จะถูกเรียงตามความรุนแรงจากมากไปน้อย

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในการศึกษา PARADIGM-HF, ข้อมูลความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	ENTRESTO 200 มก. วันละ 2 ครั้ง (%)*	Enalapril 10 มก. วันละ 2 ครั้ง (%)*	ความถี่
ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม และโภชนาการ			
ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง	11.61	14.00	บ่อยมาก
ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ	3.31	2.53	บ่อย
ความผิดปกติทางระบบประสาท			
เป็นลม	2.24	2.70	บ่อย
เวียนศีรษะ	6.33	4.87	บ่อย
เวียนศีรษะจากการเปลี่ยนท่า	0.57	0.28	ไม่บ่อย
ปวดศีรษะ	2.45	2.51	บ่อย
ความผิดปกติของหูและ labyrinth			
เวียนศีรษะบ้านหมุน	1.45	1.40	บ่อย
ความผิดปกติของหลอดเลือด			
ความดันเลือดต่ำ	17.61	11.97	บ่อยมาก
ความดันเลือดตกเมื่อยืนขึ้น	1.52	0.80	บ่อย
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และ mediastinal			
ไอ	8.78	12.60	บ่อย

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	ENTRESTO 200 มก. วันละ 2 ครั้ง (%)*	Enalapril 10 มก. วันละ 2 ครั้ง (%)*	ความถี่
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร			
ท้องร่วง	4.62	4.47	บ่อย
คลื่นไส้	2.09	2.36	บ่อย
ความผิดปกติทางผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			
Angioedema	0.45	0.24	ไม่บ่อย
ความผิดปกติของไต และทางเดินปัสสาวะ			
ภาวะไตทำงานบกพร่อง	10.14	11.52	บ่อยมาก
ภาวะไตวาย (ไตวาย และไตวายเฉียบพลัน)	4.76	5.30	บ่อย
ความผิดปกติทั่วไป และสภาวะบริเวณที่ได้รับยา			
อ่อนเพลีย	2.97	3.05	บ่อย
อาการหมดแรง	2.09	1.84	บ่อย

* Safety analysis set

PARAGON-HF

ความปลอดภัยของการใช้ยา ENTRESTO ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง และมีค่า LVEF $\geq 45\%$ (การบีบตัวของหัวใจผิดปกติชนิด preserved ejection fraction) ถูกประเมินในการศึกษา PARAGON-HF (pivotal phase 3 study) ซึ่งเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยา ENTRESTO ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (n=2,419) กับยา valsartan ขนาด 160 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (n=2,402) ความปลอดภัยของการใช้ยา ENTRESTO สอดคล้องกับความปลอดภัยในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีความผิดปกติชนิด reduced ejection fraction

PANORAMA-HF

ความปลอดภัยของการใช้ยา ENTRESTO ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ถูกประเมินในการศึกษา PANORAMA-HF (randomized, active-controlled, 52-week) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังตั้งแต่อายุ 1 ปีจนถึงอายุไม่เกิน 18 ปี จำนวน 375 ราย เปรียบเทียบกับการใช้ยา Enalapril โดยความปลอดภัยของการใช้ยา ENTRESTO ในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่อายุ 1 ปีจนถึงอายุไม่เกิน 18 ปี สอดคล้องกับความปลอดภัยในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ทั้งนี้ข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 1 เดือนจนถึงอายุไม่เกิน 1 ปี ยังมีข้อมูลที่จำกัด

ความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ (essential hypertension)

สรุปข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา

ข้อมูลความปลอดภัยของยา ENTRESTO ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ ได้ถูกประเมินในการศึกษาทางคลินิกจำนวนมากกว่า 7,000 ราย (ผู้ป่วยจำนวนมากกว่า 3,500 รายได้รับการรักษาด้วยยา ENTRESTO)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาระยะสั้น ปิดสองทาง แบบมีกลุ่มควบคุม จำนวน 3,272 ราย รับประทาน ENTRESTO ตามคำแนะนำของระยะเวลาในการได้รับยา 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่รับประทาน ENTRESTO มีความถี่ในการเกิดอาการเวียนศีรษะที่สูงกว่าผู้ป่วยที่รับประทาน Olmesartan (ดูตารางที่ 2)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาถูกจำแนกตามระบบอวัยวะ ในแต่ละระบบอวัยวะมีการเรียงลำดับให้อาการไม่พึงประสงค์ที่มีความถี่มากที่สุดขึ้นก่อน โดยความถี่ถูกแบ่งประเภทดังนี้ บ่อยมาก ($\geq 1/10$), บ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$), ไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$), น้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$), น้อยมาก ($< 1/10,000$) ภายในแต่ละกลุ่มความถี่นี้ อาการไม่พึงประสงค์จะถูกเรียงตามความรุนแรงจากมากไปน้อย

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	ENTRESTO	Olmesartan monotherapy	ความถี่
	N = 3272 n (%)	N = 1352 n (%)	
ความผิดปกติทางระบบประสาท			
เวียนศีรษะ	49 (1.5)	12 (0.9)	บ่อย

อาการไม่พึงประสงค์จาก spontaneous reports และ literature cases (ไม่ทราบความถี่การเกิด)

มีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากประสบการณ์หลังวางจำหน่ายของ ENTRESTO จาก spontaneous reports และ literature cases แต่เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้รายงานจากประชากรที่ไม่ทราบจำนวนแน่ชัด จึงไม่สามารถคาดคะเนความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มที่แน่นอนได้

อาการไม่พึงประสงค์ที่แสดงเป็นไปตาม MedDRA system organ class

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จาก spontaneous reports และ literature (ไม่ทราบความถี่)

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมถึงผื่น คัน และปฏิกิริยาภูมิแพ้อย่างเฉียบพลันรุนแรง(anaphylaxis)

7. ปฏิกริยาระหว่างยา

ปฏิกริยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้นและส่งผลให้เป็นข้อห้ามใช้

- ยากลุ่ม ACE inhibitor

ห้ามใช้ยา ENTRESTO ร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitor เนื่องจากการรักษาที่ให้อายับยั้ง neprilysin (NEP) ร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitor อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด angioedema จึงต้องไม่เริ่มการรักษาด้วยยา ENTRESTO จนกว่าจะครบ 36 ชั่วโมงหลังจากได้รับยากลุ่ม ACE inhibitor โดสสุดท้าย ในทำนองเดียวกันห้ามเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่ม ACE inhibitor จนกว่าจะครบ 36 ชั่วโมงหลังจากที่ได้รับยา ENTRESTO โดสสุดท้าย (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้ และหัวข้อ ขนาดและการบริหารยา)

- ยา aliskiren

ห้ามใช้ยา ENTRESTO ร่วมกับยา aliskiren ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้)

ปฏิกริยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้นและไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

ไม่ควรใช้ยา ENTRESTO ร่วมกับยากลุ่ม ARB เนื่องจาก ENTRESTO มีฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin II receptor (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันกับ aliskiren ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ปฏิกริยาที่มีการสังเกตพบอันควรพิจารณา

- ยา Statins

ข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองชี้ให้เห็นว่า sacubitril ยับยั้งตัวขนส่ง OATP1B1 และ OATP1B3 ดังนั้นยา ENTRESTO จึงอาจเพิ่มปริมาณขับสเตรทของ OATP1B1 และ OATP1B3 ในกระแสเลือดได้ เช่น ยากลุ่ม statins การใช้ยา ENTRESTO ร่วมกันมีผลให้ C_{max} ของ atorvastatin และ เมตาบอไลต์เพิ่มขึ้นได้มากถึง 2 เท่า ค่า AUC เพิ่มขึ้นได้มากถึง 1.3 เท่า

ควรใช้ยา ENTRESTO ร่วมกับยากลุ่ม statins ด้วยความระมัดระวัง พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกจากอันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อให้ยา ENTRESTO ร่วมกับ simvastatin

- ยา sildenafil

การใช้ยา sildenafil ในขนาดยา 1 ครั้ง ร่วมกับยา ENTRESTO ในผู้ป่วยความดันเลือดสูงที่อยู่ในสภาวะคงที่ สัมพันธ์กับความดันเลือดที่ลดลงได้มากกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยา ENTRESTO อย่างเดียว ดังนั้นจึงควรระวังเมื่อเริ่มใช้ยา sildenafil หรือยาที่ยับยั้ง PDE-5 อื่นๆ ร่วมกับผู้ป่วยที่ได้รับยา ENTRESTO

ปฏิกิริยาที่คาดว่าจะเกิดอันควรพิจารณา

- โปแตสเซียม

การให้ยาพร้อมกับยาขับปัสสาวะชนิดเก็บโปแตสเซียม (เช่น triamterene, amiloride) ยาต้านฮอร์โมน mineralocorticoid (เช่น spironolactone, eplerenone) ผลิตภัณฑ์เสริมโปแตสเซียม หรือสารทดแทนเกลือที่มีโปแตสเซียม อาจทำให้ระดับโปแตสเซียมและระดับ creatinine ในซีรัมสูงขึ้น แนะนำให้เฝ้าระวังระดับโปแตสเซียมในซีรัม หากจำเป็นต้องให้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยา ENTRESTO (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

- Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents (NSAIDs) รวมถึง Selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2 inhibitors)

ในผู้ป่วยสูงอายุ, ผู้ป่วยที่มีปริมาตรเลือดน้อย (รวมถึงกลุ่มที่ได้รับยาขับปัสสาวะ) หรือมีภาวะไตทำงานผิดปกติ การให้ NSAIDs ร่วมกับยา ENTRESTO อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะไตทำงานผิดปกติมากขึ้น ดังนั้นจึงแนะนำให้เฝ้าระวังการทำงานของไต เมื่อเริ่มต้นหรือมีการปรับเปลี่ยนการรักษาในผู้ป่วยที่ใช้ยา ENTRESTO ร่วมกับ NSAIDs

- ลิเทียม

ยังไม่มีการศึกษาความเป็นไปได้ของปฏิกิริยาระหว่างยา ENTRESTO กับลิเทียม ในการใช้ลิเทียมร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitor หรือยาออกฤทธิ์ต้านแองจิโอเทนซิน II มีรายงานความเข้มข้นของลิเทียมในซีรัมเพิ่มขึ้นและเป็นพิษซึ่งสามารถกลับสู่สภาวะเดิมได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้เฝ้าระวังระดับลิเทียมในซีรัมเมื่อต้องใช้ยา ENTRESTO ร่วมกัน ถ้ามีการใช้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย ความเสี่ยงของความเป็นพิษจากลิเทียมอาจเพิ่มขึ้น

- ตัวขนส่ง

สารเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ sacubitril (sacubitrilat) และ valsartan เป็นซับสเตรทของ OATP1B1, OATP1B3 และ OAT3 โดย valsartan ก็เป็นซับสเตรทของ MRP2 ด้วย ดังนั้นการใช้ยา ENTRESTO ร่วมกับยาที่ยับยั้ง OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (เช่น rifampin, cyclosporine) หรือยาที่ยับยั้ง MRP2 (เช่น ritonavir) ซึ่งอาจส่งผลให้ปริมาณ sacubitrilat และ valsartan ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ควรมีการดูแลอย่างเหมาะสมเมื่อเริ่มต้นหรือสิ้นสุดการรักษาที่มีการใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน

ปฏิกิริยาที่ไม่มีนัยสำคัญ

ไม่พบปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นๆ ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก เมื่อมีการใช้ยา ENTRESTO ร่วมกับยา furosemide, digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, amlodipine, metformin, omeprazole, carvedilol, intravenous nitroglycerin หรือยาผสมของ levonorgestrel/ethinyl estradiol และไม่คาดว่าจะมีปฏิกิริยากับยา atenolol, indomethacin, glyburide หรือ cimetidine

สำหรับปฏิกริยากับ CYP450 นั้น จากการศึกษาเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมในหลอดทดลอง พบว่ามีความเป็นไปได้ที่จะมีปฏิกริยาระหว่างยากับ CYP450 เนื่องจากเมตาบอลิซึมของยา ENTRESTO ผ่านทางเอนไซม์ CYP450 มีปริมาณจำกัด และยา ENTRESTO ไม่ได้เหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP450

8. สตรีตั้งครรภ์ การเลี้ยงลูกด้วยนมตัวเอง สตรีและบุรุษวัยเจริญพันธุ์

การตั้งครรภ์

ความเสี่ยงโดยสรุป

เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อระบบ RAAS ยา ENTRESTO จึงถูกห้ามใช้ในสตรีตั้งครรภ์ (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้) ยา ENTRESTO ออกฤทธิ์ต้าน angiotensin II ดังนั้นจึงมีความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ มีรายงานอันตรายที่เกิดขึ้นกับทารกในครรภ์ในสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยา valsartan (เช่น การแท้งเอง ภาวะน้ำคร่ำน้อย และภาวะไตทำงานผิดปกติในทารกแรกเกิด) ผู้ป่วยควรหยุดยา ENTRESTO ทันทีที่ทราบว่าการตั้งครรภ์และแจ้งให้แพทย์ผู้ทำการรักษาทราบ

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

การใช้ยา ENTRESTO ระหว่างการสร้างอวัยวะ มีผลให้เพิ่มอัตราการตายของตัวอ่อนในหนู rats ที่ขนาดยา ≥ 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (≤ 0.72 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ (MRHD) โดยใช้ AUC) และในกระต่ายที่ขนาดยา ≥ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (2 เท่าและ 0.03 เท่าของ MRHD โดยใช้ AUC ของ valsartan และ Sacubitrilat ตามลำดับ) ยา ENTRESTO ทำให้การพัฒนาการของตัวอ่อนในท้องผิดปกติ อ้างอิงจากการที่ตัวอ่อนมีภาวะโพรงสมองคั่งน้ำในอัตราที่ต่ำ ซึ่งสัมพันธ์กับยาขนาดที่เป็นพิษที่แม่ได้รับ พบในกระต่ายที่ใช้ยา ENTRESTO ในขนาด ≥ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา ENTRESTO ต่อตัวอ่อนนี้ เกิดขึ้นจากการต้าน angiotensin receptor (ดูหัวข้อ สตรีวัยเจริญพันธุ์ การตั้งครรภ์ การเลี้ยงลูกด้วยนมตัวเอง และการสืบพันธุ์)

การศึกษาพัฒนาการก่อนและหลังเกิดในหนู rats โดยการให้ sacubitril ขนาดสูงสุด 750 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (2.2 เท่าของ MRHD โดยใช้ AUC) และ valsartan ขนาดสูงสุด 600 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (0.86 เท่าของ MRHD โดยใช้ AUC) ซึ่งให้เห็นว่าการให้ยา ENTRESTO ระหว่างการสร้างอวัยวะ การตั้งท้อง และการให้น้ำนม อาจส่งผลกระทบต่อพัฒนาการและการรอดชีวิตของลูกสัตว์

การเลี้ยงลูกด้วยนมตัวเอง

ความเสี่ยงโดยสรุป

ยังไม่ทราบว่าส่วนประกอบของยา ENTRESTO ถูกขับออกทางน้ำนมของคนหรือไม่ ส่วนประกอบของ ENTRESTO คือ sacubitril และ valsartan ถูกขับออกทางน้ำนมของหนู rats เนื่องจากมีความเป็นไปได้ของความเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาในทารกที่ได้รับน้ำนมมารดา จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา

ENTRESTO ในระหว่างเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง ควรตัดสินใจเลือกที่จะงดเว้นการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง หรือเลือกหยุดการใช้ยา ENTRESTO ระหว่างการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง โดยคำนึงถึงความสำคัญของยา ENTRESTO ที่จะมีผลต่อมารดา

สตรีและบุรุษที่มีความสามารถในการเจริญพันธุ์

สตรีวัยเจริญพันธุ์ควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับผลของการใช้ยา ENTRESTO ระหว่างตั้งครรภ์ และการคุมกำเนิดระหว่างใช้ยา ENTRESTO และคุมกำเนิดต่อไปอีกเป็นเวลา 1 สัปดาห์หลังจากได้รับยาโดสสุดท้าย

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลด้านผลกระทบของยา ENTRESTO ต่อการเจริญพันธุ์ของมนุษย์ ยา ENTRESTO ไม่แสดงผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์ หรือพัฒนาการในระยะตัวอ่อนช่วงแรกของหนู rats ในขนาดยา 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (≤ 1.0 เท่า และ ≤ 0.18 เท่า ของ MRHD เทียบค่าจาก AUC ของ valsartan และ sacubitrilat ตามลำดับ)

9. การได้รับยาเกินขนาด

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรับประทานยา ENTRESTO เกินขนาดยังมีจำกัด การศึกษาในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีที่ได้รับยา ENTRESTO ขนาด 1,200 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และขนาด 900 มิลลิกรัม หลายครั้ง (14 วัน) พบว่าสามารถทนต่อยาได้

ภาวะความดันเลือดต่ำเป็นอาการที่น่าจะพบได้บ่อยเมื่อมีการใช้ยาเกินขนาดเนื่องจากฤทธิ์ในการลดความดันเลือดของยา ENTRESTO หากเกิดอาการดังกล่าว ให้ทำการรักษาตามอาการ

เนื่องจากยา ENTRESTO สามารถจับกับโปรตีนได้ดี จึงไม่น่าเป็นไปได้ที่ยาจะถูกขับออกจากร่างกายด้วยการทำ hemodialysis

10. เกสัชวิทยาทางคลินิก

กลไกการออกฤทธิ์

ยา ENTRESTO แสดงให้เห็นถึงกลไกการออกฤทธิ์ใหม่ คือ angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) โดยมีการทำงานพร้อมกันในการยับยั้ง neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) ด้วย sacubitrilat ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของ prodrug sacubitril ที่เป็นสารออกฤทธิ์และยับยั้ง angiotensin II type-1 (AT1) receptor ด้วย valsartan ประโยชน์เพิ่มเติมทางด้านหัวใจและหลอดเลือด และฤทธิ์ต่อไตของยา ENTRESTO ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว เกิดจากการที่ sacubitrilat เพิ่มความสามารถของ peptides ที่ถูกสลายตัวโดย neprilysin เช่น natriuretic peptides (NP) และจากการที่ valsartan ยับยั้ง

ผลกระทบของ angiotensin II ไปพร้อมกัน NPs จะกระตุ้น guanylyl cyclase-coupled receptors ที่อยู่บนผนังของเซลล์ ทำให้เกิดการเพิ่มปริมาณของโมเลกุลที่ส่งสัญญาณภายในเซลล์ชนิด cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ดังนั้นจึงเพิ่มฤทธิ์การขยายหลอดเลือด ช่วยขับถ่ายโซเดียมออกทางปัสสาวะ และช่วยขับปัสสาวะ เพิ่มอัตราการกรองของไตและเพิ่มปริมาณเลือดที่เข้าสู่ไต ยับยั้งการหลั่งสาร renin และ aldosterone ลดการทำงานของระบบประสาทส่วนซิมพาเทติก และฤทธิ์ anti-hypertrophic และ anti-fibrotic จากการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องของ renin-angiotensin-aldosterone system ซึ่งส่งผลให้หลอดเลือดหดตัว มีการสะสมของโซเดียมและของเหลวที่ไต กระตุ้นการเจริญเติบโตและการเพิ่มจำนวนของเซลล์ และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดหัวใจที่ไม่พึงประสงค์ valsartan ยับยั้งผลอันตรายต่อหลอดเลือดหัวใจและไต จาก angiotensin II โดยยับยั้งเฉพาะที่ AT1 receptor และยับยั้งการหลั่ง aldosterone อันเนื่องมาจาก angiotensin II

เภสัชพลศาสตร์

ผลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา ENTRESTO ได้ถูกประเมินหลังจากที่บริหารยา 1 ครั้ง และหลายครั้งในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี และในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับการยับยั้ง neprilysin และการปิดกั้นการทำงานของ RAAS ไปพร้อมกัน จากการศึกษา valsartan แบบมีกลุ่มควบคุม ในระยะเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอัตราการบีบเลือดออกจากหัวใจลดลง (HFREF) การบริหารยา ENTRESTO ให้ผลเพิ่มการขับถ่ายโซเดียมออกทางปัสสาวะเป็นการชั่วคราวอย่างมีนัยสำคัญ เพิ่ม cGMP ในปัสสาวะ และลด MR-proANP และ NT-proBNP ในพลาสมา เมื่อเทียบกับการใช้ยา valsartan จากการศึกษาในระยะเวลา 21 วัน ในผู้ป่วย HFREF ยา ENTRESTO เพิ่ม ANP และ cGMP ในปัสสาวะ และเพิ่ม cGMP ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ และลด NT-proBNP, aldosterone และ endothelin-1 ในพลาสมา เมื่อเทียบกับ baseline ยา ENTRESTO ยังขัดขวาง AT1 receptor ซึ่งสังเกตได้จากการศึกษาที่มีระดับ plasma renin activity และระดับ plasma renin concentration เพิ่มขึ้น ในการศึกษา PARADIGM-HF พบว่ายา ENTRESTO ลด NT-proBNP ในพลาสมา เพิ่ม BNP ในพลาสมา และเพิ่ม cGMP ในปัสสาวะ เมื่อเทียบกับ enalapril ในการศึกษา PARAGON-HF ยา ENTRESTO ลด NT-proBNP, troponin และ ST2 ที่ละลายน้ำ (sST2) และเพิ่ม cGMP ในปัสสาวะ เมื่อเปรียบเทียบกับ valsartan ในการศึกษา PANORAMA-HF พบว่ามีการลดระดับของ NT-proBNP ในสัปดาห์ที่ 4 และ 12 จากการใช้ยา ENTRESTO (40.2% และ 49.8%) และ Enalapril (18.0% และ 44.9%) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น ระดับ NT-proBNP ลดลงอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาของการศึกษา โดยลดลง 65.1% สำหรับ ENTRESTO และ 61.6% สำหรับ enalapril ในสัปดาห์ที่ 52 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ในขณะที่ BNP เป็นข้อบ่งชี้ของ neprilysin แต่ NT-proBNP ไม่เป็น ดังนั้น NT-proBNP (ไม่ใช่ BNP) จึงเป็น biomarker ที่เหมาะสมในการใช้เฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับการรักษาด้วย ENTRESTO

จากการศึกษาทางคลินิกอย่างละเอียดเกี่ยวกับ QTc ในอาสาสมัครเพศชายที่มีสุขภาพดี ขนาดยา 1 ครั้ง 400 มิลลิกรัม และ 1,200 มิลลิกรัม พบว่ายา ENTRESTO ไม่มีผลกับ cardiac repolarization

เอนไซม์ neprilysin เป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการกำจัด amyloid-beta (A-beta) ออกจากสมอง และน้ำไขสันหลัง (CSF) การบริหารยา ENTRESTO ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ CSF A-beta 1-38 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของ CSF A-beta 1-40 และ 1-42 ยังไม่เป็นที่ทราบถึงความเกี่ยวเนื่องกันทางคลินิกของผลที่ได้นี้ (ดูหัวข้อ ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก)

เภสัชจลนศาสตร์

ผู้ใหญ่

- การดูดซึมยา

หลังจากให้ยา ENTRESTO โดยการรับประทาน ยาจะแตกตัวออกเป็น sacubitril ซึ่งจะถูกเมตาบอลิซึมเป็น sacubitrilat และ valsartan สารทั้งสามนี้มีระยะเวลาในการเข้าสู่ระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 0.5 ชั่วโมง 2 ชั่วโมง และ 1.5 ชั่วโมงตามลำดับ เมื่อให้ยาโดยการรับประทานค่า absolute bioavailability ของ sacubitril และ valsartan มีค่าประมาณ $\geq 60\%$ และ 23% ตามลำดับ valsartan ในยา ENTRESTO จะมีชีวประสิทธิผลมากกว่า valsartan ในรูปยาเม็ดที่กำหนดในท้องตลาด

หลังจากให้ยา ENTRESTO วันละ 2 ครั้ง ระดับของ sacubitril, sacubitrilat และ valsartan จะเข้าสู่สภาวะคงที่ในเวลา 3 วัน ที่สภาวะคงที่ sacubitril และ valsartan จะมีการสะสมเพิ่มขึ้นไม่มาก แต่ sacubitrilat จะเพิ่มการสะสมขึ้น 1.6 เท่า หลังจากให้ยา ENTRESTO วันละครั้ง ระดับของ sacubitril, sacubitrilat และ valsartan จะเข้าสู่สภาวะคงที่ในเวลา 5 วัน ที่สภาวะคงที่ sacubitril และ valsartan ไม่มีการสะสมเพิ่มขึ้น แต่ sacubitrilat จะเพิ่มการสะสมขึ้น 1.2 เท่า การให้ยา ENTRESTO พร้อมอาหาร จึงไม่มีผลกระทบต่อที่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อปริมาณในกระแสเลือดของ sacubitril, sacubitrilat และ valsartan ถึงแม้ว่าเมื่อให้ยา ENTRESTO พร้อมอาหาร จะมีการทำให้ปริมาณ valsartan ในกระแสเลือดลดลงได้ แต่ไม่ได้ทำให้การรักษาที่มีประสิทธิภาพลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ดังนั้นจึงสามารถบริหารยา ENTRESTO พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

- การกระจายยา

ยา ENTRESTO สามารถจับตัวกับโปรตีนในพลาสมาได้ดี (94% ถึง 97%) เมื่อเปรียบเทียบปริมาณของ sacubitrilat ในกระแสเลือด กับในน้ำไขสันหลัง พบว่ามีการข้ามผ่านกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) ในปริมาณน้อย (0.28%) ยา ENTRESTO มีปริมาตรของการกระจายตัวตั้งแต่ 75 ลิตร ไปจนถึง 103 ลิตร

- การเปลี่ยนแปลงยา และเมตาบอลิซึม

sacubitril อยู่ในสภาพพร้อมที่จะถูกเปลี่ยนเป็น sacubitrilat ด้วยเอนไซม์ esterases โดย sacubitrilat จะถูกเมตาบอลิซึมต่อไปในปริมาณที่ไม่มากนัก valsartan จะถูกเมตาบอลิซึมเพียงเล็กน้อย โดยมีเพียง 20% ของขนาดยาต่อครั้งที่ถูกเปลี่ยนกลับเป็นเมตาบอลิซึม ตรวจพบไฮดรอกซีเมตาบอลิซึมในพลาสมาในระดับความเข้มข้นต่ำ (<10%) เนื่องจากเมตาบอลิซึมที่มีเอนไซม์ CYP450 เป็นตัวกลางของ sacubitril และ valsartan มีปริมาณน้อย จึงคาดว่า การบริหารยาที่มีผลต่อเอนไซม์ CYP450 ควบคู่ไปด้วย ไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์

- การขจัดยา

หลังจากให้ยาโดยการรับประทาน ประมาณ 52 ถึง 68% ของ sacubitril (sacubitrilat เป็นตัวหลัก) และประมาณ 13% ของ valsartan และเมตาบอลิซึม จะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้ ประมาณ 37 ถึง 48% ของ sacubitril (sacubitrilat เป็นตัวหลัก) และประมาณ 86% ของ valsartan และเมตาบอลิซึม จะถูกกำจัดออกทางอุจจาระ

sacubitril, sacubitrilat และ valsartan จะถูกกำจัดออกจากพลาสมาด้วยค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยา (T1/2) ที่ประมาณ 1.43 ชั่วโมง, 11.48 ชั่วโมง และ 9.90 ชั่วโมง ตามลำดับ

- ความเป็นเส้นตรง/ไม่เป็นเส้นตรง

เภสัชจลนศาสตร์ของ sacubitril, sacubitrilat และ valsartan มีลักษณะเป็นเส้นตรงในขนาดยา ช่วงที่ทดสอบ (ยา ENTRESTO ขนาด 50 ถึง 400 มิลลิกรัม)

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น(อายุน้อยกว่า 18 ปี)

ยังไม่เคยมีการศึกษาการใช้ยา ENTRESTO ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวในเด็กอายุต่ำกว่า 1 เดือน เภสัชจลนศาสตร์ของ ENTRESTO ถูกประเมินในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวในเด็กอายุตั้งแต่ 1 เดือนจนถึงอายุไม่เกิน 18 ปีพบว่ามีความสอดคล้องกับการใช้ ENTRESTO ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ (ดูหัวข้อ 11 การศึกษาทางคลินิก)

ENTRESTO ยังไม่มีการศึกษาสำหรับการใช้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในเด็กที่อายุต่ำกว่า 18 ปี

- ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปีหรือมากกว่า)

ระดับปริมาณ sacubitrilat และ valsartan ในกระแสเลือดของผู้ป่วยสูงอายุมีค่าเพิ่มขึ้น 42% และ 30% ตามลำดับ โดยเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า อย่างไรก็ตาม ปริมาณที่เพิ่มขึ้นนี้ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับผลทางคลินิก จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

- เพศ

เภสัชจลนศาสตร์ของยา ENTRESTO (sacubitril, sacubitrilat และ valsartan) มีความคล้ายคลึงกัน ในผู้ป่วยเพศชายและหญิง

- เชื้อชาติ/ชาติพันธุ์

เภสัชจลนศาสตร์ของยา ENTRESTO (sacubitril, sacubitrilat และ valsartan) มีความใกล้เคียงกัน ในเชื้อชาติและกลุ่มชาติพันธุ์ที่ต่างกัน (ผิวขาว ผิวดำ เอเชีย ญี่ปุ่น และอื่นๆ)

- ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

ตรวจพบความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของไตกับปริมาณ sacubitrilat ในกระแสเลือด ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวใน valsartan ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย ($60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 < \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) ถึงปานกลาง ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) ค่า AUC ของ sacubitrilat เพิ่มขึ้น 2 เท่า ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ส่วนผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) พบค่า AUC ของ sacubitrilat เพิ่มขึ้น 2.7 เท่า ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวในเด็กและในผู้ใหญ่ที่ไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรงคือ ครึ่งหนึ่งของขนาดยาเริ่มต้น เนื่องจากยังมีข้อมูลจำกัดดังนั้นควรใช้ยา ENTRESTO ด้วยความระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัย และประสิทธิผลของยา ENTRESTO ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ ร่วมกับไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง

ยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วยที่ทำการล้างไต อย่างไรก็ตาม sacubitrilat และ valsartan สามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ดี ดังนั้นการล้างไตจึงไม่น่าจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดยาออก

- ผู้ป่วยที่ตับทำหน้าที่บกพร่อง

ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีตับทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ปริมาณ sacubitril ในกระแสเลือดจะมีค่าเพิ่มขึ้น 1.5 และ 3.4 เท่า ปริมาณ sacubitrilat ในกระแสเลือดมีค่าเพิ่มขึ้น 1.5 และ 1.9 เท่า ปริมาณ valsartan ในกระแสเลือดมีค่าเพิ่มขึ้น 1.2 และ 2.1 เท่า ตามลำดับ โดยเทียบกับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ENTRESTO ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh กลุ่ม A) ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่มีท่อน้ำดีอุดตัน ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องปานกลาง (Child Pugh กลุ่ม B) ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวในเด็กและในผู้ใหญ่ คือ ครึ่งหนึ่งของขนาดยาเริ่มต้น และขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง คือ 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง [147]. เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาการใช้ยา ENTRESTO กับผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง

11. การศึกษาทางคลินิก

ภาวะหัวใจล้มเหลว-ผู้ใหญ่

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF เป็นการศึกษาขนาดนานาชาติ แบบสุ่ม ปิดสองด้าน มีผู้ป่วยจำนวน 8,442 ราย โดยเปรียบเทียบยา ENTRESTO กับยา enalapril โดยให้กับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ระดับ NYHA กลุ่ม II ถึง IV และการบีบตัวของหัวใจลดลง (หัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัว $\leq 40\%$) ควบคุมไปกับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวแบบอื่น ตัวแปรผลลัพธ์หลักได้แก่การเสียชีวิตเนื่องจากระบบหัวใจและหลอดเลือด (CV) หรือการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HF)

ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยได้รับการรักษาอาการตามมาตรฐานซึ่งมีการใช้ยากลุ่ม ACE inhibitors/ARBs (>99%), beta-blockers (94%) ยาต้านฮอร์โมน mineralocorticoid (58%) และยาขับปัสสาวะ (83%) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาติดตามผลคือ 27 เดือน และผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นเวลานานถึง 4.3 ปี

ผู้ป่วยจะต้องหยุดใช้ยากลุ่ม ACE inhibitors หรือยากลุ่ม ARB และจะต้องเข้าสู่ช่วง run-in โดยปกปิดผู้ประเมิน (sequential single-blind run-in period) โดยช่วงนี้ผู้ป่วยจะได้รับยา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จากนั้นค่อยเปลี่ยนเป็นยา ENTRESTO ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และเพิ่มเป็นขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังจากช่วงนี้แล้ว ผู้ป่วยจึงจะถูกสุ่มเข้าช่วงการศึกษาแบบปิดสองด้าน เพื่อรับยา ENTRESTO ขนาด 200 มิลลิกรัม หรือยา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง [โดยผู้ที่รับยา ENTRESTO มีจำนวน 4,209 คน (n=4,209) และ enalapril มีจำนวน 4,233 คน (n=4,233)]

ค่าเฉลี่ยของอายุประชากรที่ศึกษาคือ 64 ปี และมีประชากร 19% ที่อายุ 75 ปีขึ้นไป เมื่อเข้าสู่ช่วงสุ่ม มีผู้ป่วย 70% ที่เป็น NYHA กลุ่ม II และ 25% ที่เป็น NYHA กลุ่ม III หรือ IV

ในกลุ่มที่ใช้ยา ENTRESTO มีผู้ป่วย 76% สามารถคงขนาดยาเป้าหมาย 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งจนจบการศึกษา (ค่าเฉลี่ยขนาดยาต่อวันคือ 375 มิลลิกรัม) ในกลุ่มที่ใช้ยา enalapril มีผู้ป่วย 75% สามารถคงขนาดยาเป้าหมาย 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งจนจบการศึกษา (ค่าเฉลี่ยของขนาดยาต่อวันคือ 18.9 มิลลิกรัม)

ยา ENTRESTO มีความเหนือกว่ายา enalapril ทางคลินิกและมีนัยสำคัญทางสถิติโดยลดความเสี่ยงการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (CV) หรือการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจาก HF ในอัตรา 20% (hazard ratio (HR): 0.80 95% CI [0.73; 0.87], 1-sided p=0.000002) เมื่อเทียบกับยา enalapril ผลที่ได้นี้พบตั้งแต่ช่วงแรกและคงที่ตลอดช่วงระยะเวลาการศึกษา ค่าลดความเสี่ยงสัมบูรณ์คือ 4.69% พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเสียชีวิตเนื่องจาก CV และการเข้าโรงพยาบาลเป็นครั้งแรกเนื่องจาก HF (การเสียชีวิตเนื่องจาก CV: RRR 20%, HR 0.80, 95% CI [0.71, 0.89], 1-sided p=0.00004 และการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจาก HF: RRR 21%, HR 0.79, 95% CI [0.71, 0.89], 1-sided p=0.00004)

ดังข้อมูลในตารางที่ 2 และรูปที่ 1 การเสียชีวิตกะทันหันคิดเป็น 45% ของการเสียชีวิตเนื่องจาก CV และมีอัตราที่ลดลง 20% ในผู้ป่วยที่รับยา ENTRESTO เมื่อเทียบกับยา enalapril (HR 0.80, p=0.0082) การเสียชีวิตเนื่องจาก pump failure คิดเป็น 26% ของการเสียชีวิตเนื่องจาก CV และมีอัตราลดลง 21% ในผู้ป่วยที่รับยา ENTRESTO เมื่อเทียบกับยา enalapril (HR 0.79, p=0.0338)

อัตราความเสี่ยงที่ลดลงนี้ พบได้อย่างสม่ำเสมอในทุกกลุ่มย่อยอันได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ ภูมิศาสตร์ ระดับ NYHA การบีบตัวของหัวใจ การทำงานของไต ประวัติการเป็นเบาหวานหรือความดันเลือดสูง การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวก่อนหน้านี้ และภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ

ยา ENTRESTO ยังลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุลง 16% เมื่อเทียบกับยา enalapril (RRR 16%, HR 0.84, 95% CI [0.76, 0.93], 1-sided p=0.0005) (ตารางที่ 3) ค่าลดความเสี่ยงสัมบูรณ์คือ 2.84%

ตารางที่ 4 ผลจากการรักษาสำหรับตัวแปรผลลัพธ์หลัก ส่วนย่อย และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ – PARADIGM-HF

	ENTRESTO N=4,187 [#] n(%)	Enalapril N=4,212 [#] n(%)	Hazard Ratio (95% CI)	Relative Risk Reduction	p-value ³
ตัวแปรผลลัพธ์หลักของการเสียชีวิตเนื่องจาก CV และการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจาก HF ¹	914 (21.83)	1,117 (26.52)	0.80 (0.73, 0.87)	20%	0.0000002
ส่วนย่อยของตัวแปรผลลัพธ์หลัก					
การเสียชีวิตเนื่องจาก CV ²	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71, 0.89)	20%	0.00004
การเข้าโรงพยาบาลครั้งแรกเนื่องจาก HF	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71, 0.89)	21%	0.00004
ตัวแปรผลลัพธ์รอง					
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76, 0.93)	16%	0.0005

¹ ตัวแปรผลลัพธ์หลักถูกนิยามตามเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นครั้งแรก

² การเสียชีวิตเนื่องจาก CVรวมผู้ป่วยทุกคนที่เสียชีวิตจนถึงวันสิ้นสุดการศึกษาโดยไม่คำนึงถึงการเข้าโรงพยาบาลครั้งก่อน

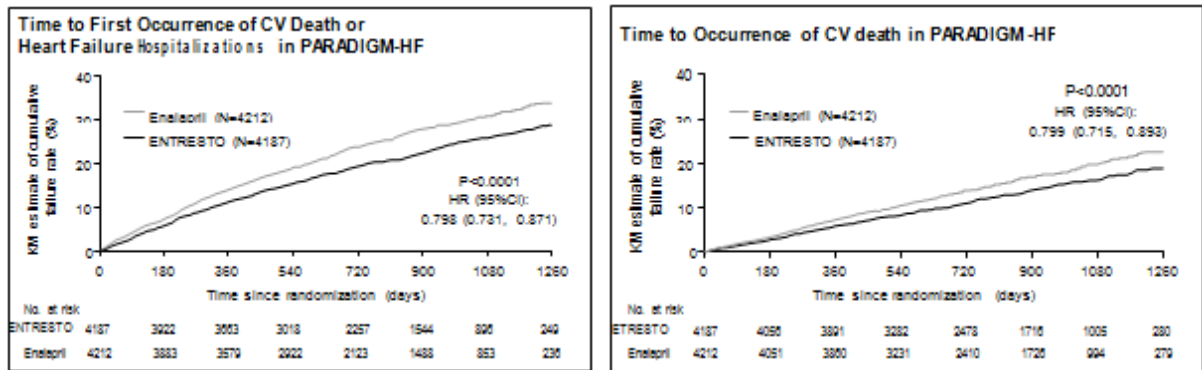
³ p-value แบบ 1-sided

[#] Full analysis set

กราฟ Kaplan-Meier ที่ปรากฏในรูปที่ 1 ฝั่งซ้าย แสดงเวลาที่เกิดตัวแปรผลลัพธ์หลักเป็นครั้งแรก ซึ่งคือการเสียชีวิตเนื่องจาก CV หรือการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจาก HF โดยผลของการรักษาด้วยยา

ENTRESTO เห็นเด่นชัดตั้งแต่ช่วงแรกและคงที่ตลอดช่วงระยะเวลาที่ศึกษา กราฟ Kaplan-Meier ที่ปรากฏในรูปที่ 1 ฝั่งขวา แสดงเวลาที่เกิดการเสียชีวิตเนื่องจาก CV

รูปที่ 1 กราฟ Kaplan-Meier ของตัวแปรผลลัพธ์หลัก (ซ้าย) และการเสียชีวิตเนื่องจาก CV (ขวา) – PARADIGM-HF



โดยรวมแล้ว จำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ENTRESTO มีปริมาณน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา enalapril โดย relative risk reduction ของการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลครั้งแรก มีค่า 12% (HR 0.88, [95% CI: 0.82, 0.94], p<0.001) และ relative rate reduction ของจำนวนครั้งในการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลทั้งหมด มีค่า 16% (RR 0.84, [95% CI 0.78, 0.91], p<0.001)

ยา ENTRESTO มีคะแนนรวมทางคลินิกที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญสัมพันธ์กับอาการ HF และข้อจำกัดทางสรีระซึ่งประเมินโดย Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) ซึ่งเป็นการกรอกแบบสอบถามด้วยตัวผู้ป่วยเอง ผู้ป่วยมีระดับ NYHA ดีขึ้น ตั้งแต่เริ่มการศึกษาไปจนถึงเดือนที่ 8 ในกลุ่มที่ได้รับยา ENTRESTO (16%) เมื่อเทียบกับยา enalapril (14%) และมีผู้ป่วยเพียงเล็กน้อยที่ระดับ NYHA แย่ลง (ยา ENTRESTO 10% เทียบกับยา enalapril 13%)

PARAGON-HF

PARAGON-HF เป็นการศึกษาหลายศูนย์ แบบสุ่ม ปิดสองด้าน ที่ทำการเปรียบเทียบยา ENTRESTO และ valsartan ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 4,769 คน ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด preserved ejection fraction (สัดส่วนการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย $\geq 45\%$) และมีความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ [หัวใจห้องซ้ายบนโต (LAE) หรือกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนา (LVH)] ผู้ป่วยที่มีความดันเลือดช่วงที่หัวใจบีบตัว <110 mmHg และผู้ป่วยที่มีผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ว่ามี LVEF <40% จะถูกคัดออก

ตัวแปรผลลัพธ์หลักของการศึกษา PARAGON-HF ได้แก่ ผลลัพธ์รวมของการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HF) ทั้งหมด (ครั้งแรก และการเกิดซ้ำ) และการเสียชีวิตเนื่องจากระบบหัวใจและหลอดเลือด (CV)

หลังจากหยุดยา ACE inhibitor หรือ ARB ที่ผู้ป่วยใช้อยู่ ผู้ป่วยจะเข้าสู่ช่วง run-in โดยปกปิดผู้ประเมิน (sequential single-blind run-in period) โดยช่วงนี้ผู้ป่วยจะได้รับยา valsartan ขนาด 80 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จากนั้นค่อยเปลี่ยนเป็นยา ENTRESTO ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยที่ก่อนหน้านี้ได้รับ ACEi หรือ ARB ขนาดต่ำ เริ่มเข้าสู่ช่วง run-in โดยได้รับยา valsartan ขนาด 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ผ่านช่วง run-in แล้วจะถูกสุ่มให้ได้รับ ENTRESTO ขนาด 200 มิลลิกรัม (N=2,419) วันละ 2 ครั้ง หรือยา valsartan ขนาด 160 มิลลิกรัม (N=2,403) วันละ 2 ครั้ง ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามผลคือ 35 เดือน และผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นระยะเวลานานถึง 4.7 ปี

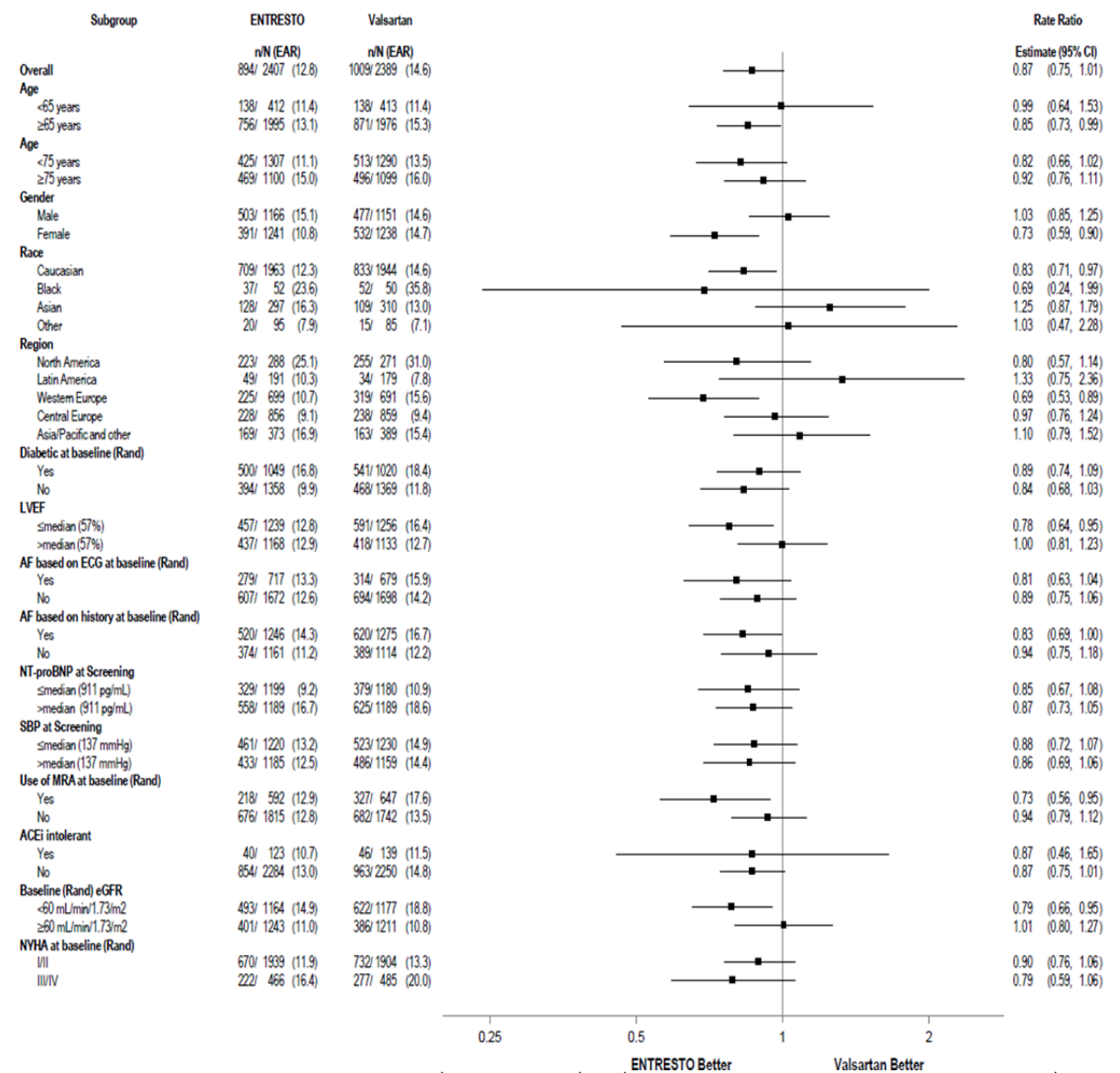
ค่าเฉลี่ยของอายุประชากรที่ศึกษาคือ 73 ปี และมีประชากร 52% ที่เป็นเพศหญิง เมื่อเข้าสู่ช่วงสุ่มมีผู้ป่วย 77% ที่เป็น NYHA กลุ่ม II มีผู้ป่วย 19% เป็น NYHA กลุ่ม III และ 0.4% เป็น NYHA กลุ่ม IV ค่ามัธยฐานของสัดส่วนการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายคือ 57% สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวคือการขาดเลือด ในผู้ป่วย 36% นอกจากนี้ 96% มีประวัติความดันเลือดสูง, 23% มีประวัติหัวใจขาดเลือด, 46% มี eGFR <60 mL/min/1.73 m³ และ 43% มีประวัติเป็นเบาหวาน ผู้ป่วยส่วนใหญ่รับประทาน beta-blockers (80%) และยาขับปัสสาวะ (95%)

ในการศึกษา PARAGON-HF ยา ENTRESTO ลดอัตราของผลลัพธ์รวมของการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HF) ทั้งหมด (ครั้งแรก และการเกิดซ้ำ) และการเสียชีวิตเนื่องจากระบบหัวใจและหลอดเลือด (CV) ลง 13% เมื่อเทียบกับ valsartan เมื่อวิเคราะห์ด้วย proportional rates model (rate ratio [RR]; 0.87; 95% CI [0.75, 1.01], p = 0.059) ผลของการรักษามาจากการลดลงของการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับยา ENTRESTO 15% (RR 0.85; 95% CI [0.72, 1.00]) เป็นหลัก

ยา ENTRESTO ลดอัตราของผลลัพธ์รวมของการมีภาวะหัวใจล้มเหลวแย่งลง (การเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HF hospitalizations) และการเข้ารับการรักษาฉุกเฉินเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (Urgent HF visits) และการเสียชีวิตเนื่องจากระบบหัวใจและหลอดเลือด (CV) ลง 14% (RR 0.86; 95% CI [0.75, 0.99])

โดยมีการศึกษาผลของลักษณะทางประชากร ลักษณะของโรคที่ผู้ป่วยเป็น และยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมที่จุดเริ่มต้นการศึกษาต่อผลลัพธ์ของการศึกษา (รูปที่ 2)

รูปที่ 2 ตัวแปรผลลัพธ์หลักของการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HF) ทั้งหมด (ครั้งแรก และการเกิดซ้ำ) และการเสียชีวิตเนื่องจากระบบหัวใจและหลอดเลือด (CV) – การวิเคราะห์กลุ่มย่อย – PARAGON-HF



หมายเหตุ: รูปด้านบนแสดงถึงผลในกลุ่มย่อย ซึ่งเป็นลักษณะที่จุดเริ่มต้นการศึกษา ค่า 95% confidence limits ที่แสดงไม่ได้คำนึงถึงจำนวนการเปรียบเทียบ และอาจไม่สะท้อนถึงผลลัพธ์เฉพาะตัวแปรหลังจากทำการปรับตัวแปรอื่น

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของค่า LVEF และผลลัพธ์ในการศึกษา PARADIGM-HF และ PARAGON-HF ผู้ป่วยที่มีค่า LVEF ต่ำกว่าปกติ (จนถึงประมาณ 60%) ที่ได้รับการรักษาด้วยยา ENTRESTO จะมีความเสี่ยงลดลงมากกว่า (ตารางที่ 4 และรูปที่ 3 และรูปที่ 4) LVEF เป็นตัวชี้วัดที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา ช่วงค่าปกติแตกต่างกันตามลักษณะของผู้ป่วยและวิธีการประเมิน ในการพิจารณาว่าผู้ป่วยควรได้รับการรักษาหรือไม่ ควรขึ้นกับการตัดสินใจของแพทย์ โดยผลของการรักษาด้วยยา ENTRESTO ในทั้งสองการศึกษา เห็นตั้งแต่ช่วงแรกและคงที่ตลอดช่วงระยะเวลาที่ศึกษา (รูปที่ 1 และ 4)

ตารางที่ 5 ผลจากการรักษาสำหรับตัวแปรผลลัพธ์ (หลัก และขยาย) และส่วนย่อยของ LVEF \leq 60% - PARAGON-HF

	Entresto N = 1,688		Valsartan N = 1,683		Effect Size (95% CI)
ตัวแปรผลลัพธ์เกี่ยวกับ ประสิทธิภาพ	n	Event Rate ^a	n	Event Rate ^a	
ตัวแปรผลลัพธ์รวมของการเข้า โรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจ ล้มเหลว (HF) ทั้งหมด (ครั้งแรก และการเกิดซ้ำ) และการเสียชีวิต เนื่องจากระบบหัวใจและหลอดเลือด (CV)	619	12.7	761	15.9	RR = 0.79 (0.67, 0.94)
ตัวแปรผลลัพธ์รวมของการมีภาวะ หัวใจล้มเหลว (HF) แย้ง ^b และ การเสียชีวิตเนื่องจากระบบหัวใจ และหลอดเลือด (CV)	653	13.3	798	16.7	RR = 0.80 (0.67, 0.94)
ส่วนย่อยของตัวแปรผลลัพธ์หลัก					
การเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะ หัวใจล้มเหลว (HF) ทั้งหมด	469	9.6	594	12.4	RR = 0.76 (0.62, 0.92)
การเสียชีวิตเนื่องจากระบบหัวใจ และหลอดเลือด (CV)	150	3.1	167	3.5	HR = 0.88 (0.71, 1.10)
การมีภาวะหัวใจล้มเหลว (HF) แย้ง ^b	503	10.3	631	13.2	RR = 0.75 (0.62, 0.91)
ตัวแปรผลลัพธ์รอง	n/N	Change From Baseline (SE)	n/N	Change From Baseline (SE)	Treatment difference (95% CI)
การเปลี่ยนแปลงของ KCCQ Clinical Summary Score (CSS) ที่ 8 เดือน	1578/1677	-1.67 (0.42)	1571/1671	-2.71 (0.42)	LSM = 1.03 (-0.13, 2.20)
	n/N	Event Rate	n/N	Event Rate	Treatment difference (95% CI)
การเปลี่ยนแปลงของ NYHA ที่ ดัชนีที่ 8 เดือน	1481/1625	N/A	1452/1618	N/A	OR = 1.42 (1.08, 1.88) ^c
ตัวแปรผลลัพธ์เกี่ยวกับไต ^d	22/1688	0.45	47/1683	0.99	HR = 0.45 (0.27, 0.75)
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ	256/1688	5.23	267/1683	5.57	HR = 0.94 (0.79, 1.11)

ตัวย่อ: RR = rate ratio, HR = hazard ratio, OR = odds ratio, SE = standard error

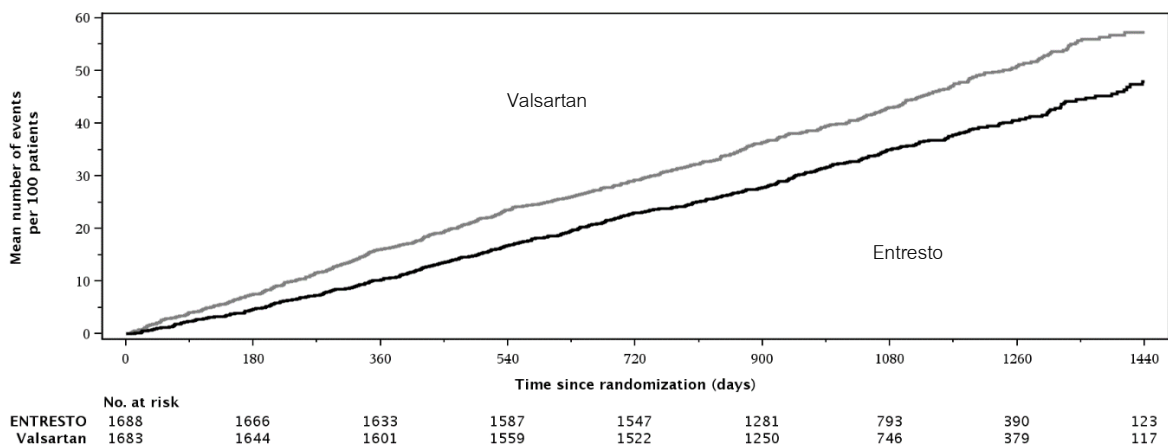
^a Event rate ต่อ 100 patients-years

^b ผลลัพธ์รวมของการมีภาวะหัวใจล้มเหลว (HF) แย้ง ได้แก่การได้รับการรักษาฉุกเฉินเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HF) และการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HF) ทั้งหมด (ครั้งแรกและการเกิดซ้ำ) โดยการรักษาฉุกเฉินเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HF) ถูกให้ความหมายว่าเป็นการประเมินโดยแพทย์อย่างฉุกเฉินและไม่มีการวางแผนก่อน เช่น โนแผนกฉุกเฉิน และต้องได้รับการรักษาทางหลอดเลือดดำ

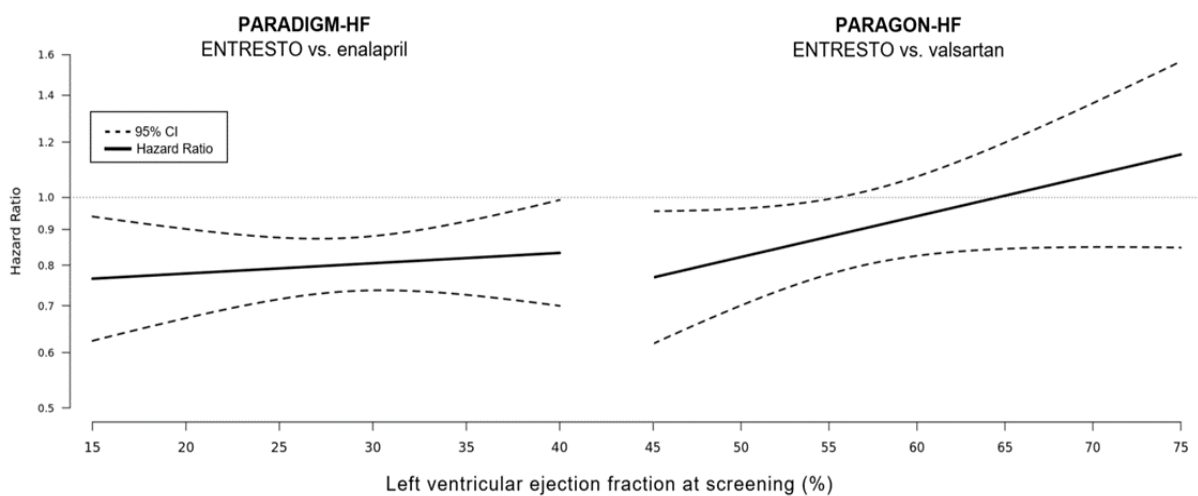
^c Odds ratio ของการเปลี่ยนแปลง NYHA แสดงถึง model-based common odds ratio ของอาการที่ดีขึ้นหรืออาการคงที่ โดย OR >1 สะท้อนถึงการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นในกลุ่มยา ENTRESTO

^d ถูกให้ความหมายว่าไตวาย ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) ลดลงจากค่าเริ่มต้น $\geq 50\%$

รูปที่ 3 ค่าเฉลี่ยของเหตุการณ์ในช่วงระยะเวลา (Events Over Time) ของตัวแปรผลลัพธ์รวมของการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HF) ทั้งหมด (ครั้งแรกและการเกิดซ้ำ) และการเสียชีวิตเนื่องจากระบบหัวใจและหลอดเลือด (CV) ในผู้ป่วยที่มี LVEF $\leq 60\%$ - PARAGON-HF



รูปที่ 4 ผลลัพธ์เกี่ยวกับประสิทธิภาพของผลลัพธ์รวมของระยะเวลาก่อนการเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HF) หรือการเสียชีวิตเนื่องจากระบบหัวใจและหลอดเลือด (CV) ครั้งแรก ใน PARADIGM-HF และ PARAGON-HF



TITRATION

TITRATION เป็นการศึกษาด้านความปลอดภัยและความทนต่อยาระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยจำนวน 538 รายที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (NYHA กลุ่ม II ถึง IV) และการบีบตัวของหัวใจลดลง (หัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัว $\leq 35\%$) ไม่เคยได้รับยากลุ่ม ACE inhibitor หรือยากลุ่ม ARB หรือกำลังใช้ยา ACE inhibitor หรือ ARB ในขนาดใดๆ ก่อนเข้าการศึกษา ผู้ป่วยเริ่มต้นด้วยยา ENTRESTO ขนาด 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และเพิ่มขนาดเป็น 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จากนั้นจึงเข้าสู่ขนาดเป้าหมายคือ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในช่วงระยะเวลา 3 หรือ 6 สัปดาห์

โดยรวม ผู้ป่วย 76% บรรลุเป้าหมายและคงขนาดยา ENTRESTO ที่ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งได้ ในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ โดยที่ไม่ต้องมีการหยุดใช้ยาหรือลดขนาดยาลง สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา กลุ่ม ACE inhibitor หรือยากลุ่ม ARB หรือได้รับยาขนาดต่ำ (เทียบเท่ากับการใช้ยา enalapril น้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน) จะสามารถบรรลุเป้าหมายและคงขนาดยา ENTRESTO ที่ 200 มิลลิกรัมไว้ได้เมื่อเพิ่มขนาดยาในช่วง 6 สัปดาห์เทียบกับการเพิ่มขนาดยาในช่วง 3 สัปดาห์

PARAMOUNT

PARAMOUNT เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปิดสองด้านในผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจ $\geq 45\%$ โดยเปรียบเทียบยา ENTRESTO ขนาด 200 มิลลิกรัม (n=149) กับยา valsartan ขนาด 160 มิลลิกรัม (n=152) วันละ 2 ครั้ง จากการศึกษาพบว่า NT pro-BNP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.0050) จาก baseline ถึง สัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มที่ได้รับยา ENTRESTO ค่า NT pro-BNP ที่ลดลงจาก baseline ในสัปดาห์ที่ 12 และ 36 จะคล้ายคลึงกัน ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา valsartan ค่า NT pro-BNP จะลดลงจากสัปดาห์ที่ 12 ถึง สัปดาห์ที่ 36 พบว่าขนาดของหัวใจห้องบนซ้ายหดตัวลงอย่างมีนัยสำคัญ ทั้ง left atrial volume index (p=0.0069) และ left atrial dimension (p=0.0337) ในสัปดาห์ที่ 36 และระดับ NYHA ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 36 (p=0.0488)

ภาวะหัวใจล้มเหลว – ในเด็ก

PANORAMA-HF เป็นการศึกษาขนาดานาชาติ แบบสุ่ม ปิดสองด้าน มีผู้ป่วยจำนวน 375 ราย โดยเปรียบเทียบยา Entresto กับยา enalapril โดยให้กับผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 1 เดือน ถึงน้อยกว่า 18 ปี ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีความผิดปกติของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (หัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัว $\leq 45\%$ หรือ fractional shortening $\leq 22.5\%$). ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา, single ventricle, restrictive cardiomyopathy หรือ มีภาวะที่กล้ามเนื้อหัวใจหนาผิดปกติ (hypertrophic cardiomyopathy) จะถูกคัดออก

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาเพื่อตรวจสอบว่า Entresto เหนือกว่า enalapril หรือไม่ ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยเด็กที่มีช่วงระยะเวลาการรักษาก่อนเป็นเวลา 52 สัปดาห์ โดยพิจารณาจาก global rank primary endpoint

Global rank primary endpoint ได้มาจากการจำแนกผู้ป่วย (ตามผลลัพธ์ที่แย่ที่สุดถึงดีที่สุด) โดยพิจารณาจากเหตุการณ์ทางคลินิก เช่น การเสียชีวิต การเริ่มใช้เครื่องช่วยชีวิต รายชื่อสำหรับการปลูกถ่ายหัวใจอย่างเร่งด่วน ภาวะหัวใจล้มเหลวที่แย่ลง การวัดระดับความรุนแรงของโรค (NYHA/ROSS scores) และ รายงานอาการภาวะหัวใจล้มเหลวของผู้ป่วย (Patient Global Impression Scale [PGIS]).

จากแบบสุ่ม, ผู้ป่วย 9 รายมีอายุตั้งแต่ 1 เดือนถึง <1 ปี, ผู้ป่วย 61 รายมีอายุระหว่าง 1 ปีถึง <2 ปี, ผู้ป่วย 85 รายมีอายุระหว่าง 2 ถึง <6 ปี และผู้ป่วย 220 รายมีอายุระหว่าง 6 ถึง <18 ปี การตรวจวัดค่าพื้นฐานพบ ผู้ป่วย 15.7% เป็น NYHA/ROSS class I, 69.3% เป็น class II, 14.4% เป็น class III และ 0.5% เป็น class IV. ค่าเฉลี่ย LVEF คือ 32% สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวที่พบบ่อยที่สุดมักเกี่ยวข้องกับโรคกล้ามเนื้อหัวใจ (63.5%) ก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม ACE inhibitors/ARBs (93%), beta-blockers (70%) aldosterone antagonists (70%) และยาขับปัสสาวะ (84%)

ปริมาณการรักษาเป้าหมายของ Entresto คือ 2.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 เดือนถึง <1 ปี และ 3.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยอายุ 1 ถึง <18 ปี โดยขนาดยาสูงสุดคือ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง. ปริมาณการรักษาเป้าหมายของ enalapril คือ 0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 เดือนถึง <1 ปี และ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละสองครั้งในผู้ป่วยอายุ 1 ถึง <18 ปี โดยขนาดยาสูงสุดคือ 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

Mann-Whitney Odds ของ global rank primary endpoint คือ 0.907 (p=0.424) ซึ่งเป็นตัวเลขที่สนับสนุน Entresto (ดูตารางที่ 6) Entresto และ enalapril แสดงให้เห็นผลที่ดีขึ้นที่เกี่ยวข้องทางคลินิกที่เปรียบเทียบจากตัวแปรผลลัพธ์อันดับที่สองตามระดับ NYHA/ROSS functional class และจากการเปลี่ยนแปลงคะแนน PGIS เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน ในสัปดาห์ที่ 52 การเปลี่ยนแปลงระดับ NYHA/ROSS functional class จากการตรวจวัดพื้นฐานคือ ดีขึ้นใน 37.7% และ 34.0%; ไม่เปลี่ยนแปลงใน 50.6% และ 56.6%; แย่ลง 11.7% และ 9.4% ในผู้ป่วยที่ได้รับ Entresto และ enalapril ตามลำดับ ในทำนองเดียวกัน คะแนน PGIS ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานดีขึ้น 35.5% และ 34.8%; ไม่เปลี่ยนแปลงใน 48.0% และ 47.5%; แย่ลง 16.5% และ 17.7% ในผู้ป่วยที่ได้รับ Entresto และ enalapril ตามลำดับ NT proBNP ลดลงอย่างมากจากการตรวจวัดค่าพื้นฐานในทั้งสองกลุ่มการรักษา ขนาดการลดลงของ NT-proBNP ด้วย Entresto นั้นคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวในผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วย Entresto ใน PARADIGM-HF เนื่องจาก Entresto มีผลลัพธ์ที่ดี และลด NT-proBNP ใน PARADIGM-HF ประกอบกับการลดลงของ NT-proBNP ควบคู่กับการปรับปรุงอาการและการทำงานของโรคให้ดีขึ้นจากค่าพื้นฐานที่พบ

ใน PANORAMA-HF ถือเป็นเหตุผลในการสรุปผลประโยชน์ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวในเด็ก ผลลัพธ์มีความสม่ำเสมอในทุกกลุ่มอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป มีผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 1 ปีจำนวนน้อยเกินไปที่จะประเมินประสิทธิภาพของ Entresto ในกลุ่มอายุนี้

ตารางที่ 6 ผลการรักษาสำหรับ primary global rank endpoint ใน PANORAMA-HF

	Entresto N=187	Enalapril N=188	Treatment effect
Global rank primary endpoint	ความน่าจะเป็นของการเกิดผลลัพธ์ที่ดี (%)*	ความน่าจะเป็นของการเกิดผลลัพธ์ที่ดี (%)*	Odds** (95% CI)
	52.4	47.6	0.907 (0.72, 1.14) p-value 0.424

*ความน่าจะเป็นของผลลัพธ์ที่ดีหรือความน่าจะเป็นของ Mann-Whitney (MWP) สำหรับการรักษาที่ประเมินโดยพิจารณาจากเปอร์เซ็นต์ของการชนะในการเปรียบเทียบแบบคู่ของคะแนน Global rank ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย sacubitril/valsartan กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย enalapril (แต่ละคะแนนที่สูงกว่าจะนับเป็นหนึ่งชัยชนะ และแต่ละคะแนนที่เท่ากันถือเป็นชัยชนะครึ่งหนึ่ง)

** Mann Whitney Odds คำนวณจาก estimated MWP สำหรับ enalapril หารด้วย estimated MWP สำหรับ Entresto, โดย odds < 1 คือผลการรักษาของ Entresto เหนือกว่า และ > 1 คือผลการรักษาของ enalapril เหนือกว่า

ความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ

ผลในการลดความดันโลหิตของยา ENTRESTO ประเมินจากการศึกษา 2 การศึกษา แบบสุ่ม ปิดสองด้าน เทียบกับกลุ่มควบคุม โดยเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ENTRESTO กับยา olmesartan (CLCZ696A2315 และ CLCZ696A1306) นาน 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยผู้ใหญ่มากกว่า 2,500 ราย ในจำนวนนี้ได้รับยา ENTRESTO มากกว่า 1,700 ราย การศึกษาทั้งสองแสดงถึงการไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) หรือ เหนือกว่า (superiority) ในการลดความดันโลหิตช่วงที่หัวใจบีบตัวขณะนั่ง เฉลี่ย (msSBP) ของยา ENTRESTO ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง (2.3 และ 5.0 mmHg ในแต่ละการศึกษา ตามลำดับ) และยา ENTRESTO ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง (3.5 และ 7.0 mmHg ในแต่ละการศึกษา ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับยา olmesartan 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง ผลลัพธ์ที่ได้สอดคล้องกับค่าเฉลี่ยความดันเลือดช่วงที่หัวใจคลายตัว

สอดคล้องกับผลการศึกษารลดความดันโลหิต ซึ่งเป็นการศึกษาขยาย แบบเปิด (CLCZ696A2219E1) ระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยศึกษาความปลอดภัย ความทนต่อยา และประสิทธิผล ในผู้ป่วยจำนวน 341 ราย ที่ได้รับยา ENTRESTO อย่างเดียว หรือร่วมกับยา amlodipine และ hydrochlorothiazide

12. ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาด้านความปลอดภัยที่ไม่ใช่ทางคลินิกสำหรับยา ENTRESTO ประกอบด้วยการศึกษาประเมินความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา ความเป็นพิษจากการใช้ยาซ้ำ ความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม การก่อมะเร็ง ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์และพัฒนาการ ยา ENTRESTO ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอวัยวะที่สำคัญ ผลส่วนใหญ่จากการศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำสามารถกลับสู่สภาพเดิมได้ และเป็นผลเนื่องมาจากเภสัชวิทยาของการยับยั้ง AT₁ receptor

การก่อมะเร็ง การกลายพันธุ์ และความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม

การศึกษาการก่อมะเร็งของยา sacubitril และ valsartan ในหนู mice และหนู rats ไม่พบความเป็นไปได้ในการก่อมะเร็งของยา ENTRESTO ขนาดยา sacubitril ที่ใช้ศึกษาคือ 1,200 และ 400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในหนู mice และหนู rats ตามลำดับ มีค่าประมาณ 29 และ 19 เท่าตามลำดับ ของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ (MRHD) โดยมีหน่วยเป็น mg/m² ขนาดของยา valsartan ที่ใช้ศึกษาคือ 160 และ 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในหนู mice และหนู rats ตามลำดับ มีค่าประมาณ 4 และ 10 เท่าตามลำดับ ของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ โดยมีหน่วยเป็น mg/m²

การศึกษาการกลายพันธุ์ และการแตกทำลายของโครโมโซมสำหรับยา ENTRESTO sacubitril และ valsartan ไม่พบว่ามีผลใดๆ ในระดับยีนหรือในระดับโครโมโซม

การเจริญพันธุ์ การสืบพันธุ์ และพัฒนาการ

ดูหัวข้อ สตรีตั้งครรภ์ การเลี้ยงลูกด้วยนมตัวเอง สตรีและนุรุษวัยเจริญพันธุ์

ผลของการศึกษาด้าน preclinic อื่นๆ

ผลของยา ENTRESTO ต่อความเข้มข้นของ amyloid-beta ในน้ำไขสันหลัง (CSF) และเนื้อเยื่อสมอง ได้ถูกประเมินในลิงแสม (cynomolgus monkey) อายุอ่อน (อายุ 2 ถึง 4 ปี) ที่ได้รับยา ENTRESTO (50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ในการศึกษาครั้งนี้ ยา ENTRESTO มีผลของเภสัชพลศาสตร์ต่อการกำจัด CSF A-beta ในลิงแสม มีการเพิ่มระดับ CSF A-beta 1-40, 1-42 และ 1-38 แต่ไม่มีการเพิ่มระดับ A-beta ในสมอง ไม่พบการเพิ่มระดับ CSF A-beta 1-40, 1-42 ในการศึกษาระยะเวลา 2 สัปดาห์กับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี (ดูหัวข้อ เภสัชวิทยาคลินิก) อีกทั้งจากการศึกษาพิษวิทยาในลิงแสมที่ได้รับยา ENTRESTO ขนาด 300 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลา 39 สัปดาห์ ไม่พบการสะสมของ amyloid-beta ในสมอง

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

Sacubitril

ให้หนูทดลองกิน Sacubitril ตั้งแต่หลังคลอด (PND) วันที่ 7 ถึง PND 35 หรือ PND 70 (อายุเทียบเท่าทารกแรกเกิดที่ผ่านพัฒนาการก่อนวัยเจริญพันธุ์หรือวัยผู้ใหญ่ในมนุษย์) ในขนาดยา ≥ 400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ประมาณ 2 เท่าของ AUC ต่อสารออกฤทธิ์ของ sacubitril, LBQ657, โดยอิงตามขนาดยาทางคลินิกสำหรับเด็กของ Entresto ที่ 3.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง) ส่งผลให้น้ำหนักตัว ความยาวกระดูก และมวลกระดูกลดลง การลดน้ำหนักตัวเกิดขึ้นชั่วคราวจาก PND 10 ถึง PND 20 และผลกระทบของพารามิเตอร์ที่เกี่ยวกับกระดูกส่วนใหญ่สามารถย้อนกลับได้หลังจากหยุดการให้ยา การได้รับสัมผัสของระดับ No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) ที่ 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีค่าประมาณ 0.5 เท่าของ AUC กับ LBQ657 ที่ขนาด 3.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้งของ Entresto การค้นพบนี้คือข้อมูลในหนูทดลอง ด้วยเหตุนี้ จึงไม่ทราบถึงความเกี่ยวข้องของกับประชากรในเด็ก ข้อมูลทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก (การศึกษา PANORAMA-HF) ไม่ได้แสดงหลักฐานว่า Entresto มีผลกระทบต่อน้ำหนักตัว ส่วนสูง เส้นรอบวงศีรษะ และอัตราการแตกหัก การศึกษานี้ไม่ได้วัดความหนาแน่นของกระดูก

Valsartan

ให้หนูทดลองกิน Valsartan ตั้งแต่ PND 7 ถึง PND 70 (อายุประมาณทารกแรกเกิดจนถึงวัยผู้ใหญ่ในมนุษย์) ทำให้เกิดความเสียหายต่อไตอย่างต่อเนื่องและไม่สามารถกลับคืนสภาพเดิมได้ในทุกระดับของขนาดยา การได้รับปริมาณยาขนาดต่ำสุดที่ 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีค่าประมาณ 0.2 เท่าของการได้รับยา Entresto ในขนาด 3.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยอิงตาม AUC. ผลกระทบของไตในหนูทดลองเหล่านี้แสดงถึงผลทางเภสัชวิทยาที่เกินจริงที่คาดไว้ ซึ่งจะสังเกตได้หากหนูได้รับการรักษาในช่วง 13 วันแรกหลังคลอด ช่วงเวลานี้เกิดขึ้นพร้อมกับการตั้งครรภ์ 36 สัปดาห์ในมนุษย์ ซึ่งบางครั้งอาจขยายไปถึง 44 สัปดาห์หลังจากการปฏิสนธิในมนุษย์ ในการศึกษาหนูทดลองที่ได้รับ Valsartan จนถึงวันที่ 70 และไม่สามารถยกเว้นผลกระทบต่อการเจริญของไต (หลังคลอด 4-6 สัปดาห์) การเจริญเต็มที่ของไตตามหน้าที่เป็นกระบวนการต่อเนื่องภายในปีแรกของชีวิตมนุษย์ ด้วยเหตุนี้ จึงไม่สามารถยกเว้นความเกี่ยวข้องทางคลินิกในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปีได้ ในขณะที่ข้อมูลพรีคลินิกไม่ได้บ่งชี้ถึงความปลอดภัยสำหรับเด็กที่มีอายุมากกว่า 1 ปี

13 ความไม่เข้ากัน (Incompatibilities)

ไม่มีข้อมูล

14 การเก็บรักษา

ไม่ควรใช้ยา ENTRESTO หลังวันหมดอายุ โดยสังเกต “EXP” ที่บรรจุภัณฑ์

ห้ามเก็บที่อุณหภูมิเกินกว่า 30 องศาเซลเซียส ป้องกันความชื้น และเก็บในบรรจุภัณฑ์เดิม

เก็บยา ENTRESTO ให้พ้นมือและสายตาเด็ก

15 วิธีการใช้และการจัดการยา

ไม่มีข้อมูล

16 ไม่มีข้อมูลขนาดบรรจุ

ENTRESTO 50 mg: แผงบลิสเตอร์ (PA/AL/PVC(Alu-Alu)) แผงละ 14 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษ
กล่องละ 2 แผง

ENTRESTO 100 mg: แผงบลิสเตอร์ (PA/AL/PVC(Alu-Alu)) แผงละ 14 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษ
กล่องละ 2 แผง

ENTRESTO 200 mg: แผงบลิสเตอร์ (PA/AL/PVC(Alu-Alu)) แผงละ 7 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษ
กล่องละ 8 แผง

ผู้ผลิต

- Novartis Farma S.p.A., Torre Annunziata (NA), Italy
- Novartis Saglik, Gida Ve Tarim Urunleri San Ve Tic. A.S., Istanbul, Turkiye

คำเตือน

1. ห้ามใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์
2. ถ้าหากมีอาการซีดลง หรือคลื่นไส้ อาเจียน ให้ปรึกษาแพทย์
3. หากใช้ยานี้แล้วเกิดอาการบวมของใบหน้า ลิ้น กล่องเสียงหรือหายใจลำบาก ให้หยุดยา
และรีบปรึกษาแพทย์ทันที
4. ยานี้ อาจทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง
5. ยานี้ อาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับโปแตสเซียมหรือ
ยาขับปัสสาวะชนิดรักษาระดับโปแตสเซียม (potassium sparing diuretics)

ข้อมูลตีพิมพ์

กรกฎาคม 2566 (Jul 2023)

บริษัทโนวาartis (ประเทศไทย) จำกัด เลขที่ 689 อาคารริษัททาวเวอร์ แอ็ดเอ็มควอเทียร์ ชั้น 25 ถนน
สุขุมวิท แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110 โทรศัพท์ 02-0800999