

**エンレスト錠 50 mg, 100 mg, 200 mg,  
エンレスト粒状錠小児用 12.5 mg, 31.25 mg  
に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、  
ノバルティスファーマ株式会社にあります。  
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を  
利用することはできません。

**ノバルティスファーマ株式会社**

## 1 起原又は発見の経緯

サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物（開発コード：LCZ696）は、Novartis社の創製したアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）に分類される世界で初めての薬剤であり、サクビトリアルによるネプリライシン阻害作用とバルサルタンによるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）の抑制作用により、慢性心不全及び高血圧症に対する治療効果を発揮する。本申請は「慢性心不全」の小児適応に係る申請である。製品開発の根拠は「2.5 臨床に関する概括評価」を参照されたい。

## 2 開発の経緯

開発の経緯図を [Figure 2-1](#) に示す。

**Figure 2-1 開発の経緯図**

試験項目	
品質製剤	外国/規格及び試験方法
	外国/安定性
生物薬剤学	外国/比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験/B2126
臨床	国際共同/比較対照試験/B2319: PANORAMA-HF

評価資料のみ

## 1 外国における使用状況等

本剤は 2015 年 7 月に米国で「駆出率の低下を伴う慢性心不全（NYHA 心機能分類クラス II～IV）の患者における心血管死及び心不全による入院のリスク軽減」の効能・効果について承認されて以降，米国及び欧州を含む世界 120 ヶ国以上で承認されている。慢性心不全の小児適応は，2023 年 10 月現在，米国及び欧州を含む世界 40 ヶ国以上で承認されている。

## 2 外国の添付文書等の概要

企業中核データシート，米国及び欧州の添付文書の原文及び和訳概要を添付する。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ENTRESTO safely and effectively. See full prescribing information for ENTRESTO.

ENTRESTO® (sacubitril and valsartan) tablets, for oral use  
Initial U.S. Approval: 2015

### WARNING: FETAL TOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- When pregnancy is detected, discontinue ENTRESTO as soon as possible. (5.1)
- Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus. (5.1)

### RECENT MAJOR CHANGES

- Indications and Usage, Adult Heart Failure (1.1) 2/2021

### INDICATIONS AND USAGE

ENTRESTO is indicated:

- to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adult patients with chronic heart failure. Benefits are most clearly evident in patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) below normal. (1.1).
- for the treatment of symptomatic heart failure with systemic left ventricular systolic dysfunction in pediatric patients aged one year and older. ENTRESTO reduces NT-proBNP and is expected to improve cardiovascular outcomes. (1.2)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Indication	Titration Step Dose (twice daily)		
	Starting	Second	Final
Adult Heart Failure	49/51 mg	97/103 mg	
Pediatric Heart Failure Patients less than 40 kg	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.1 mg/kg
Pediatric Heart Failure Patients at least 40 kg, less than 50 kg	24/26 mg	49/51 mg	72/78 mg
Pediatric Heart Failure Patients at least 50 kg	49/51 mg	72/78 mg	97/103 mg

- Adjust adult doses every 2 to 4 weeks and pediatric doses every 2 weeks to the target maintenance dose, as tolerated by the patient. (2.2, 2.3)
- Reduce starting dose to half the usually recommended starting dosage for:
  - patients not currently taking an ACE inhibitor or ARB or previously taking a low dose of these agents (2.5)
  - patients with severe renal impairment (2.6)
  - patients with moderate hepatic impairment (2.7)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Film-coated tablets: 24/26 mg; 49/51 mg; 97/103 mg (3)

### CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to any component. (4)
- History of angioedema related to previous ACEi or ARB therapy. (4)
- Concomitant use with ACE inhibitors. (4, 7.1)
- Concomitant use with aliskiren in patients with diabetes. (4, 7.1)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Observe for signs and symptoms of angioedema and hypotension. (5.2, 5.3)
- Monitor renal function and potassium in susceptible patients. (5.4, 5.5)

### ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions occurring  $\geq$  5% are hypotension, hyperkalemia, cough, dizziness, and renal failure. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

- Avoid concomitant use with aliskiren in patients with eGFR < 60. (7.1)
- Potassium-sparing diuretics: May lead to increased serum potassium. (7.2)
- NSAIDs: May lead to increased risk of renal impairment. (7.3)
- Lithium: Increased risk of lithium toxicity. (7.4)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Breastfeeding or drug should be discontinued. (8.2)
- Severe Hepatic Impairment: Use not recommended. (2.7, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 2/2021

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### WARNING: FETAL TOXICITY

#### 1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Adult Heart Failure
- 1.2 Pediatric Heart Failure

#### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Considerations
- 2.2 Adult Heart Failure
- 2.3 Pediatric Heart Failure
- 2.4 Preparation of Oral Suspension
- 2.5 Dose Adjustment for Patients Not Taking an ACE inhibitor or ARB or Previously Taking Low Doses of These Agents
- 2.6 Dose Adjustment for Severe Renal Impairment
- 2.7 Dose Adjustment for Hepatic Impairment

#### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

#### 4 CONTRAINDICATIONS

#### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Fetal Toxicity
- 5.2 Angioedema
- 5.3 Hypotension
- 5.4 Impaired Renal Function
- 5.5 Hyperkalemia

#### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

#### 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System

7.2 Potassium-Sparing Diuretics

7.3 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Including Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors (COX-2 Inhibitors)

7.4 Lithium

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

#### 10 OVERDOSAGE

#### 11 DESCRIPTION

#### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

#### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

#### 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Adult Heart Failure
- 14.2 Pediatric Heart Failure

#### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

#### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: FETAL TOXICITY

- When pregnancy is detected, discontinue ENTRESTO as soon as possible (5.1)
- Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus (5.1)

## 1 INDICATIONS AND USAGE

### 1.1 Adult Heart Failure

ENTRESTO is indicated to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adult patients with chronic heart failure. Benefits are most clearly evident in patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) below normal.

LVEF is a variable measure, so use clinical judgment in deciding whom to treat [see *Clinical Studies (14.1)*].

### 1.2 Pediatric Heart Failure

ENTRESTO is indicated for the treatment of symptomatic heart failure with systemic left ventricular systolic dysfunction in pediatric patients aged one year and older. ENTRESTO reduces NT-proBNP and is expected to improve cardiovascular outcomes.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 General Considerations

ENTRESTO is contraindicated with concomitant use of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor. If switching from an ACE inhibitor to ENTRESTO allow a washout period of 36 hours between administration of the two drugs [see *Contraindications (4) and Drug Interactions (7.1)*].

### 2.2 Adult Heart Failure

The recommended starting dose of ENTRESTO is 49/51 mg orally twice-daily.

Double the dose of ENTRESTO after 2 to 4 weeks to the target maintenance dose of 97/103 mg twice daily, as tolerated by the patient.

### 2.3 Pediatric Heart Failure

Refer to Table 1 for the recommended dose for pediatric patients aged one year and older. Take the recommended dose orally twice daily. Adjust pediatric patient doses every 2 weeks, as tolerated by the patient.

**Table 1: Recommended Dose Titration**

	Titration Step Dose (twice daily)		
	Starting	Second	Final
<b>Pediatric Patients Less than 40 kg<sup>†</sup></b>	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.1 mg/kg
<b>Pediatric Patients At least 40 kg, less than 50 kg</b>	24/26 mg	49/51 mg	72/78 mg <sup>‡</sup>
<b>Pediatric Patients At least 50 kg</b>	49/51 mg	72/78 mg <sup>‡</sup>	97/103 mg

<sup>†</sup>Use of the Oral Suspension recommended in these patients. Recommended mg/kg doses are of the combined amount of both sacubitril and valsartan [see *Dosage and Administration (2.4)*].

<sup>‡</sup>Doses of 72/78 mg can be achieved using three 24/26 mg tablets [see *Dosage Forms and Strengths (3)*].

### 2.4 Preparation of Oral Suspension

ENTRESTO oral suspension can be substituted at the recommended tablet dosage in patients unable to swallow tablets.

ENTRESTO 800 mg/200 mL oral suspension can be prepared in a concentration of 4 mg/mL (sacubitril/valsartan 1.96/2.04 mg/mL). Use ENTRESTO 49/51 mg tablets in the preparation of the suspension.

To make an 800 mg/200 mL (4 mg/mL) oral suspension, transfer eight tablets of ENTRESTO 49/51 mg film-coated tablets into a mortar. Crush the tablets into a fine powder using a pestle. Add 60 mL of Ora-Plus® into the mortar and triturate gently with pestle for 10 minutes, to form a uniform suspension. Add 140 mL of Ora-Sweet® SF into mortar and triturate with pestle for another 10 minutes, to form a uniform suspension. Transfer the entire contents from the mortar into a clean 200 mL amber colored PET or glass bottle. Place a press-in bottle adapter and close the bottle with a child resistant cap.

The oral suspension can be stored for up to 15 days. Do not store above 25°C (77°F) and do not refrigerate. Shake before each use.

\*Ora-Sweet SF® and Ora-Plus® are registered trademarks of Paddock Laboratories, Inc.

## **2.5 Dose Adjustment for Patients Not Taking an ACE inhibitor or ARB or Previously Taking Low Doses of These Agents**

In patients not currently taking an ACE inhibitor or an angiotensin II receptor blocker (ARB) and for patients previously taking low doses of these agents, start ENTRESTO at half the usually recommended starting dose. After initiation, increase the dose every 2 to 4 weeks in adults and every 2 weeks in pediatric patients to follow the recommended dose escalation thereafter [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].

Note: Initiate pediatric patients weighing 40 to 50 kg who meet this criterion at 0.8 mg/kg twice daily using the oral suspension [see *Dosage and Administration* (2.3, 2.4)].

## **2.6 Dose Adjustment for Severe Renal Impairment**

In adults and pediatric patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), start ENTRESTO at half the usually recommended starting dose. After initiation, increase the dose to follow the recommended dose escalation thereafter [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].

Note: Initiate pediatric patients weighing 40 to 50 kg who meet this criterion at 0.8 mg/kg twice daily using the oral suspension [see *Dosage and Administration* (2.3, 2.4)].

No starting dose adjustment is needed for mild or moderate renal impairment.

## **2.7 Dose Adjustment for Hepatic Impairment**

In adults and pediatric patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification), start ENTRESTO at half the usually recommended starting dose. After initiation, increase the dose to follow the recommended dose escalation thereafter [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].

Note: Initiate pediatric patients weighing 40 to 50 kg who meet this criterion at 0.8 mg/kg twice daily using the oral suspension [see *Dosage and Administration* (2.3, 2.4)].

No starting dose adjustment is needed for mild hepatic impairment.

Use in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

## **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

ENTRESTO is supplied as unscored, ovaloid, film-coated tablets in the following strengths:

ENTRESTO 24/26 mg, (sacubitril 24 mg and valsartan 26 mg) are violet white and debossed with “NVR” on one side and “LZ” on the other side.

ENTRESTO 49/51 mg, (sacubitril 49 mg and valsartan 51 mg) are pale yellow and debossed with “NVR” on one side and “L1” on the other side.

ENTRESTO 97/103 mg, (sacubitril 97 mg and valsartan 103 mg) are light pink and debossed with “NVR” on one side and “L11” on the other side.

## **4 CONTRAINDICATIONS**

ENTRESTO is contraindicated:

- in patients with hypersensitivity to any component
- in patients with a history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy [see *Warnings and Precautions* (5.2)]

- with concomitant use of ACE inhibitors. Do not administer within 36 hours of switching from or to an ACE inhibitor [see *Drug Interactions (7.1)*]
- with concomitant use of aliskiren in patients with diabetes [see *Drug Interactions (7.1)*]

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Fetal Toxicity

ENTRESTO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. When pregnancy is detected, consider alternative drug treatment and discontinue ENTRESTO. However, if there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system, and if the drug is considered lifesaving for the mother, advise a pregnant woman of the potential risk to the fetus [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

### 5.2 Angioedema

ENTRESTO may cause angioedema [see *Adverse Reactions (6.1)*]. If angioedema occurs, discontinue ENTRESTO immediately, provide appropriate therapy, and monitor for airway compromise. ENTRESTO must not be re-administered. In cases of confirmed angioedema where swelling has been confined to the face and lips, the condition has generally resolved without treatment, although antihistamines have been useful in relieving symptoms.

Angioedema associated with laryngeal edema may be fatal. Where there is involvement of the tongue, glottis or larynx, likely to cause airway obstruction, administer appropriate therapy, e.g., subcutaneous epinephrine/adrenaline solution 1:1000 (0.3 mL to 0.5 mL) and take measures necessary to ensure maintenance of a patent airway.

ENTRESTO has been associated with a higher rate of angioedema in Black than in non-Black patients.

Patients with a prior history of angioedema may be at increased risk of angioedema with ENTRESTO [see *Adverse Reactions (6.1)*]. ENTRESTO must not be used in patients with a known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy [see *Contraindications (4)*]. ENTRESTO should not be used in patients with hereditary angioedema.

### 5.3 Hypotension

ENTRESTO lowers blood pressure and may cause symptomatic hypotension [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Patients with an activated renin-angiotensin system, such as volume- and/or salt-depleted patients (e.g., those being treated with high doses of diuretics), are at greater risk. Correct volume or salt depletion prior to administration of ENTRESTO or start at a lower dose. If hypotension occurs, consider dose adjustment of diuretics, concomitant antihypertensive drugs, and treatment of other causes of hypotension (e.g., hypovolemia). If hypotension persists despite such measures, reduce the dosage or temporarily discontinue ENTRESTO. Permanent discontinuation of therapy is usually not required.

### 5.4 Impaired Renal Function

As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), decreases in renal function may be anticipated in susceptible individuals treated with ENTRESTO [see *Adverse Reactions (6.1)*]. In patients whose renal function depends upon the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g., patients with severe congestive heart failure), treatment with ACE inhibitors and angiotensin receptor antagonists has been associated with oliguria, progressive azotemia and, rarely, acute renal failure and death. Closely monitor serum creatinine, and down-titrate or interrupt ENTRESTO in patients who develop a clinically significant decrease in renal function [see *Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

As with all drugs that affect the RAAS, ENTRESTO may increase blood urea and serum creatinine levels in patients with bilateral or unilateral renal artery stenosis. In patients with renal artery stenosis, monitor renal function.

### 5.5 Hyperkalemia

Through its actions on the RAAS, hyperkalemia may occur with ENTRESTO [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Monitor serum potassium periodically and treat appropriately, especially in patients with risk factors for hyperkalemia such as severe renal impairment, diabetes, hypoaldosteronism, or a high potassium diet. Dosage reduction or interruption of ENTRESTO may be required [see *Dosage and Administration (2.6)*].

## 6 ADVERSE REACTIONS

Clinically significant adverse reactions that appear in other sections of the labeling include:

- Angioedema [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Hypotension [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Impaired Renal Function [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Hyperkalemia [see Warnings and Precautions (5.5)]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 6,622 heart failure patients were treated with ENTRESTO in the PARADIGM-HF (vs. enalapril) and PARAGON-HF (vs. valsartan) clinical trials. Of these, 5,085 were exposed for at least 1 year.

#### Adult Heart Failure

In PARADIGM-HF, patients were required to complete sequential enalapril and ENTRESTO run-in periods of (median) 15 and 29 days, respectively, prior to entering the randomized double-blind period comparing ENTRESTO and enalapril. During the enalapril run-in period, 1,102 patients (10.5%) were permanently discontinued from the study, 5.6% because of an adverse event, most commonly renal dysfunction (1.7%), hyperkalemia (1.7%) and hypotension (1.4%). During the ENTRESTO run-in period, an additional 10.4% of patients permanently discontinued treatment, 5.9% because of an adverse event, most commonly renal dysfunction (1.8%), hypotension (1.7%) and hyperkalemia (1.3%). Because of this run-in design, the adverse reaction rates described below are lower than expected in practice.

In the double-blind period, safety was evaluated in 4,203 patients treated with ENTRESTO and 4,229 treated with enalapril. In PARADIGM-HF, patients randomized to ENTRESTO received treatment for up to 4.3 years, with a median duration of exposure of 24 months; 3,271 patients were treated for more than one year. Discontinuation of therapy because of an adverse event during the double-blind period occurred in 450 (10.7%) of ENTRESTO treated patients and 516 (12.2%) of patients receiving enalapril.

Adverse reactions occurring at an incidence of  $\geq 5\%$  in patients who were treated with ENTRESTO in the double-blind period of PARADIGM-HF are shown in Table 2.

In PARADIGM-HF, the incidence of angioedema was 0.1% in both the enalapril and ENTRESTO run-in periods. In the double-blind period, the incidence of angioedema was higher in patients treated with ENTRESTO than enalapril (0.5% and 0.2%, respectively). The incidence of angioedema in Black patients was 2.4% with ENTRESTO and 0.5% with enalapril [see Warnings and Precautions (5.2)].

Orthostasis was reported in 2.1% of patients treated with ENTRESTO compared to 1.1% of patients treated with enalapril during the double-blind period of PARADIGM-HF. Falls were reported in 1.9% of patients treated with ENTRESTO compared to 1.3% of patients treated with enalapril.

**Table 2: Adverse Reactions Reported in  $\geq 5\%$  of Patients Treated with ENTRESTO in the Double-Blind Period of PARADIGM-HF**

	<b>ENTRESTO (n = 4,203) %</b>	<b>Enalapril (n = 4,229) %</b>
Hypotension	18	12
Hyperkalemia	12	14
Cough	9	13
Dizziness	6	5
Renal failure/acute renal failure	5	5

In PARAGON-HF, no new adverse reactions were identified.

#### Pediatric Heart Failure

The adverse reactions observed in pediatric patients 1 to < 18 years old who received treatment with ENTRESTO were consistent with those observed in adult patients.

### Laboratory Abnormalities

#### *Hemoglobin and Hematocrit*

Decreases in hemoglobin/hematocrit of > 20% were observed in approximately 5% of both ENTRESTO- and enalapril-treated patients in the double-blind period in PARADIGM-HF. Decreases in hemoglobin/hematocrit of >20% were observed in approximately 7% of ENTRESTO-treated patients and 9% of valsartan-treated patients in the double-blind period in PARAGON-HF.

#### *Serum Creatinine*

During the double-blind period in PARADIGM-HF, approximately 16% of both ENTRESTO- and enalapril-treated patients had increases in serum creatinine of > 50%. During the double-blind period in PARAGON-HF, approximately 17% of ENTRESTO-treated patients and 21% of valsartan-treated patients had increases in serum creatinine of > 50%.

#### *Serum Potassium*

During the double-blind period of PARADIGM-HF, approximately 16% of both ENTRESTO- and enalapril-treated patients had potassium concentrations > 5.5 mEq/L. During the double-blind period of PARAGON-HF, approximately 18% of ENTRESTO-treated patients and 20% of valsartan-treated patients had potassium concentrations > 5.5 mEq/L.

## **6.2 Postmarketing Experience**

The following additional adverse reactions have been reported in postmarketing experience. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

*Hypersensitivity including rash, pruritus, and anaphylactic reaction*

## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.1 Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**

Concomitant use of ENTRESTO with an ACE inhibitor is contraindicated because of the increased risk of angioedema [see *Contraindications (4)*].

Avoid use of ENTRESTO with an ARB, because ENTRESTO contains the angiotensin II receptor blocker valsartan.

The concomitant use of ENTRESTO with aliskiren is contraindicated in patients with diabetes [see *Contraindications (4)*]. Avoid use with aliskiren in patients with renal impairment (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

### **7.2 Potassium-Sparing Diuretics**

As with other drugs that block angiotensin II or its effects, concomitant use of potassium-sparing diuretics (e.g., spironolactone, triamterene, amiloride), potassium supplements, or salt substitutes containing potassium may lead to increases in serum potassium [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

### **7.3 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Including Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors (COX-2 Inhibitors)**

In patients who are elderly, volume-depleted (including those on diuretic therapy), or with compromised renal function, concomitant use of NSAIDs, including COX-2 inhibitors, with ENTRESTO may result in worsening of renal function, including possible acute renal failure. These effects are usually reversible. Monitor renal function periodically.

### **7.4 Lithium**

Increases in serum lithium concentrations and lithium toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with angiotensin II receptor antagonists. Monitor serum lithium levels during concomitant use with ENTRESTO.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

ENTRESTO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. In animal reproduction studies, ENTRESTO treatment during organogenesis resulted in increased embryo-fetal lethality in rats and rabbits and teratogenicity in rabbits. When pregnancy is detected, consider alternative drug treatment and discontinue ENTRESTO. However, if there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system, and if the drug is considered lifesaving for the mother, advise a pregnant woman of the potential risk to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

### Clinical Considerations

#### *Fetal/Neonatal Adverse Reactions*

Oligohydramnios in pregnant women who use drugs affecting the renin-angiotensin system in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension, and death.

Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of gestation. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. If oligohydramnios is observed, consider alternative drug treatment. Closely observe neonates with histories of *in utero* exposure to ENTRESTO for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of *in utero* exposure to ENTRESTO, if oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and replacing renal function.

### Data

#### *Animal Data*

ENTRESTO treatment during organogenesis resulted in increased embryo-fetal lethality in rats at doses  $\geq 49$  mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/day ( $\leq 0.06$  [LBQ657, the active metabolite] and 0.72 [valsartan]-fold the maximum recommended human dose [MRHD] of 97/103 mg twice-daily on the basis of the area under the plasma drug concentration-time curve [AUC]) and rabbits at doses  $\geq 5$  mg sacubitril/5 mg valsartan/kg/day (2-fold and 0.03-fold the MRHD on the basis of valsartan and LBQ657 AUC, respectively). ENTRESTO is teratogenic based on a low incidence of fetal hydrocephaly, associated with maternally toxic doses, which was observed in rabbits at an ENTRESTO dose of  $\geq 5$  mg sacubitril/5 mg valsartan/kg/day. The adverse embryo-fetal effects of ENTRESTO are attributed to the angiotensin receptor antagonist activity.

Pre- and postnatal development studies in rats at sacubitril doses up to 750 mg/kg/day (2.2-fold the MRHD on the basis of LBQ657 AUC) and valsartan at doses up to 600 mg/kg/day (0.86-fold the MRHD on the basis of AUC) indicate that treatment with ENTRESTO during organogenesis, gestation and lactation may affect pup development and survival.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of sacubitril/valsartan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Sacubitril/valsartan is present in rat milk. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from exposure to sacubitril/valsartan, advise a nursing woman that breastfeeding is not recommended during treatment with ENTRESTO.

### Data

Following an oral dose (15 mg sacubitril/15 mg valsartan/kg) of [ $^{14}$ C] ENTRESTO to lactating rats, transfer of LBQ657 into milk was observed. After a single oral administration of 3 mg/kg [ $^{14}$ C] valsartan to lactating rats, transfer of valsartan into milk was observed.

## 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ENTRESTO in pediatric heart failure patients 1 to < 18 years old are supported by the reduction from baseline to 12 weeks in NT-proBNP in a randomized, double-blind clinical study [see *Clinical Studies (14.2)*]. The analysis of NT-proBNP included 90 patients age 6 to 18 years and 20 patients age 1 to 6 years.

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients less than 1 year of age.

### Animal Data

Sacubitril given orally to juvenile rats from postnatal day (PND) 7 to PND 35 or PND 70 (an age approximately equivalent to neonatal through pre-pubertal development or adulthood in humans) at doses  $\geq 400$  mg/kg/day (approximately 2-fold the AUC exposure to the active metabolite of sacubitril, LBQ657, at an ENTRESTO pediatric clinical dose of 3.1 mg/kg twice daily) resulted in decreases in body weight, bone length, and bone mass. The decrease in body weight was transient from PND 10 to PND 20 and the effects for most bone parameters were reversible after treatment stopped. Exposure at the No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) of 100 mg/kg/day was approximately 0.5-fold the AUC exposure to LBQ657 at the 3.1 mg/kg twice daily dose of ENTRESTO. The mechanism underlying bone effects in rats and the translatability to pediatric patients are unknown.

Valsartan given orally to juvenile rats from PND 7 to PND 70 (an age approximately equivalent to neonatal through adulthood in humans) produced persistent, irreversible kidney damage at all dose levels. Exposure at the lowest tested dose of 1 mg/kg/day was approximately 0.2-fold the exposure at 3.1 mg/kg twice daily dose of ENTRESTO based on AUC. These kidney effects in neonatal rats represent expected exaggerated pharmacological effects that are observed if rats are treated during the first 13 days of life.

## 8.5 Geriatric Use

No relevant pharmacokinetic differences have been observed in elderly ( $\geq 65$  years) or very elderly ( $\geq 75$  years) patients compared to the overall population [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 8.6 Hepatic Impairment

No dose adjustment is required when administering ENTRESTO to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A classification). The recommended starting dose in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) is 24/26 mg twice daily. The use of ENTRESTO in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C classification) is not recommended, as no studies have been conducted in these patients [see *Dosage and Administration (2.6)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild (eGFR 60 to 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) to moderate (eGFR 30 to 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) renal impairment. The recommended starting dose in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) is 24/26 mg twice daily [see *Dosage and Administration (2.5)*, *Warnings and Precautions (5.4)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 10 OVERDOSAGE

Limited data are available with regard to overdosage in human subjects with ENTRESTO. In healthy volunteers, a single dose of ENTRESTO 583 mg sacubitril/617 mg valsartan, and multiple doses of 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 days) have been studied and were well tolerated.

Hypotension is the most likely result of overdosage due to the blood pressure lowering effects of ENTRESTO. Symptomatic treatment should be provided.

ENTRESTO is unlikely to be removed by hemodialysis because of high protein binding.

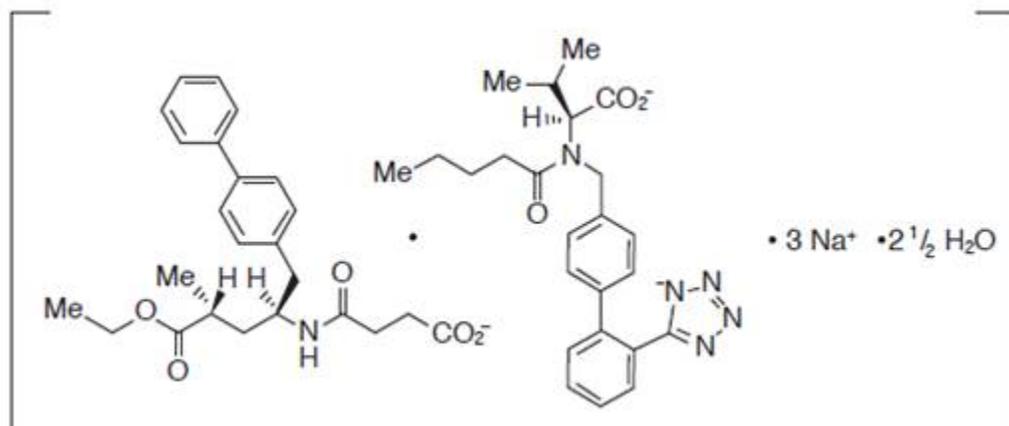
## 11 DESCRIPTION

ENTRESTO (sacubitril and valsartan) is a combination of a neprilysin inhibitor and an angiotensin II receptor blocker.

ENTRESTO contains a complex comprised of anionic forms of sacubitril and valsartan, sodium cations, and water molecules in the molar ratio of 1:1:3:2.5, respectively. Following oral administration, the complex dissociates into sacubitril (which is further metabolized to LBQ657) and valsartan. The complex is chemically described as Octadecasodiumhexakis(4-[(1S,3R)-1-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-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).

Its empirical formula (hemipentahydrate) is  $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2.5 H_2O$ . Its molecular mass is 957.99 and its schematic structural formula is:



ENTRESTO is available as film-coated tablets for oral administration, containing 24 mg of sacubitril and 26 mg of valsartan; 49 mg of sacubitril and 51 mg of valsartan; and 97 mg of sacubitril and 103 mg of valsartan. The tablet inactive ingredients are microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, crospovidone, magnesium stearate (vegetable origin), talc, and colloidal silicon dioxide. The film-coat inactive ingredients are hypromellose, titanium dioxide (E 171), Macrogol 4000, talc, and iron oxide red (E 172). The film-coat for the 24 mg of sacubitril and 26 mg of valsartan tablet and the 97 mg of sacubitril and 103 mg of valsartan tablet also contains iron oxide black (E 172). The film-coat for the 49 mg of sacubitril and 51 mg of valsartan tablet contains iron oxide yellow (E 172).

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

ENTRESTO contains a neprilysin inhibitor, sacubitril, and an angiotensin receptor blocker, valsartan. ENTRESTO inhibits neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) via LBQ657, the active metabolite of the prodrug sacubitril, and blocks the angiotensin II type-1 ( $AT_1$ ) receptor via valsartan. The cardiovascular and renal effects of ENTRESTO in heart failure patients are attributed to the increased levels of peptides that are degraded by neprilysin, such as natriuretic peptides, by LBQ657, and the simultaneous inhibition of the effects of angiotensin II by valsartan. Valsartan inhibits the effects of angiotensin II by selectively blocking the  $AT_1$  receptor, and also inhibits angiotensin II-dependent aldosterone release.

### 12.2 Pharmacodynamics

The pharmacodynamic effects of ENTRESTO were evaluated after single and multiple dose administrations in healthy subjects and in patients with heart failure, and are consistent with simultaneous neprilysin inhibition and renin-angiotensin system blockade.

In a 7-day valsartan-controlled study in patients with reduced ejection fraction (HFrEF), administration of ENTRESTO resulted in a significant non-sustained increase in natriuresis, increased urine cGMP, and decreased plasma MR-proANP and NT-proBNP compared to valsartan.

In a 21-day study in HFrEF patients, ENTRESTO significantly increased urine ANP and cGMP and plasma cGMP, and decreased plasma NT-proBNP, aldosterone and endothelin-1. ENTRESTO also blocked the  $AT_1$ -receptor as evidenced by increased plasma renin activity and plasma renin concentrations. In PARADIGM-HF, ENTRESTO decreased plasma NT-proBNP (not a neprilysin substrate) and increased plasma BNP (a neprilysin substrate) and urine cGMP compared with enalapril.

In PARAMOUNT, a randomized, double-blind, 36-week study in patients with heart failure with LVEF  $\geq 45\%$  comparing 97/103 mg of ENTRESTO (n=149) to 160 mg of valsartan (n=152) twice-daily, ENTRESTO decreased NT-proBNP by 17% while valsartan increased NT-proBNP by 8% at Week 12 (p = 0.005).

In PARAGON-HF, ENTRESTO decreased NT-proBNP by 24% (Week 16) and 19% (Week 48) compared to 6% and 3% reductions on valsartan, respectively.

QT Prolongation: In a thorough QTc clinical study in healthy male subjects, single doses of ENTRESTO 194 mg sacubitril/206 mg valsartan and 583 mg sacubitril/617 mg valsartan had no effect on cardiac repolarization.

Amyloid- $\beta$ : Neprilysin is one of multiple enzymes involved in the clearance of amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) from the brain and cerebrospinal fluid (CSF). Administration of ENTRESTO 194 mg sacubitril/206 mg valsartan once-daily for 2 weeks to healthy subjects was associated with an increase in CSF A $\beta$ <sub>1-38</sub> compared to placebo; there were no changes in concentrations of CSF A $\beta$ <sub>1-40</sub> or CSF A $\beta$ <sub>1-42</sub>. The clinical relevance of this finding is unknown [see *Nonclinical Toxicology (13)*].

Blood Pressure: Addition of a 50 mg single dose of sildenafil to ENTRESTO at steady state (194 mg sacubitril/206 mg valsartan once daily for 5 days) in patients with hypertension was associated with additional blood pressure (BP) reduction (~ 5/4 mmHg, systolic/diastolic BP) compared to administration of ENTRESTO alone.

Co-administration of ENTRESTO did not significantly alter the BP effect of intravenous nitroglycerin.

### 12.3 Pharmacokinetics

#### Absorption

Following oral administration, ENTRESTO dissociates into sacubitril and valsartan. Sacubitril is further metabolized to LBQ657. The peak plasma concentrations of sacubitril, LBQ657, and valsartan are reached in 0.5 hours, 2 hours, and 1.5 hours, respectively. The oral absolute bioavailability of sacubitril is estimated to be  $\geq 60\%$ . The valsartan in ENTRESTO is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations; 26 mg, 51 mg, and 103 mg of valsartan in ENTRESTO is equivalent to 40 mg, 80 mg, and 160 mg of valsartan in other marketed tablet formulations, respectively.

Following twice-daily dosing of ENTRESTO, steady state levels of sacubitril, LBQ657, and valsartan are reached in 3 days. At steady state, sacubitril and valsartan do not accumulate significantly, whereas LBQ657 accumulates by 1.6-fold. ENTRESTO administration with food has no clinically significant effect on the systemic exposures of sacubitril, LBQ657, or valsartan. Although there is a decrease in exposure to valsartan when ENTRESTO is administered with food, this decrease is not accompanied by a clinically significant reduction in the therapeutic effect. ENTRESTO can therefore be administered with or without food.

#### Distribution

Sacubitril, LBQ657 and valsartan are highly bound to plasma proteins (94% to 97%). Based on the comparison of plasma and CSF exposures, LBQ657 crosses the blood brain barrier to a limited extent (0.28%). The average apparent volumes of distribution of valsartan and sacubitril are 75 and 103 L, respectively.

#### Metabolism

Sacubitril is readily converted to LBQ657 by esterases; LBQ657 is not further metabolized to a significant extent. Valsartan is minimally metabolized; only about 20% of the dose is recovered as metabolites. A hydroxyl metabolite has been identified in plasma at low concentrations (< 10%).

#### Elimination

Following oral administration, 52% to 68% of sacubitril (primarily as LBQ657) and ~ 13% of valsartan and its metabolites are excreted in urine; 37% to 48% of sacubitril (primarily as LBQ657), and 86% of valsartan and its metabolites are excreted in feces. Sacubitril, LBQ657, and valsartan are eliminated from plasma with a mean elimination half-life ( $T_{1/2}$ ) of approximately 1.4 hours, 11.5 hours, and 9.9 hours, respectively.

#### Linearity/Nonlinearity

The pharmacokinetics of sacubitril, LBQ657, and valsartan were linear over an ENTRESTO dose range of 24 mg sacubitril/26 mg valsartan to 194 mg sacubitril/206 mg valsartan.

#### Drug Interactions:

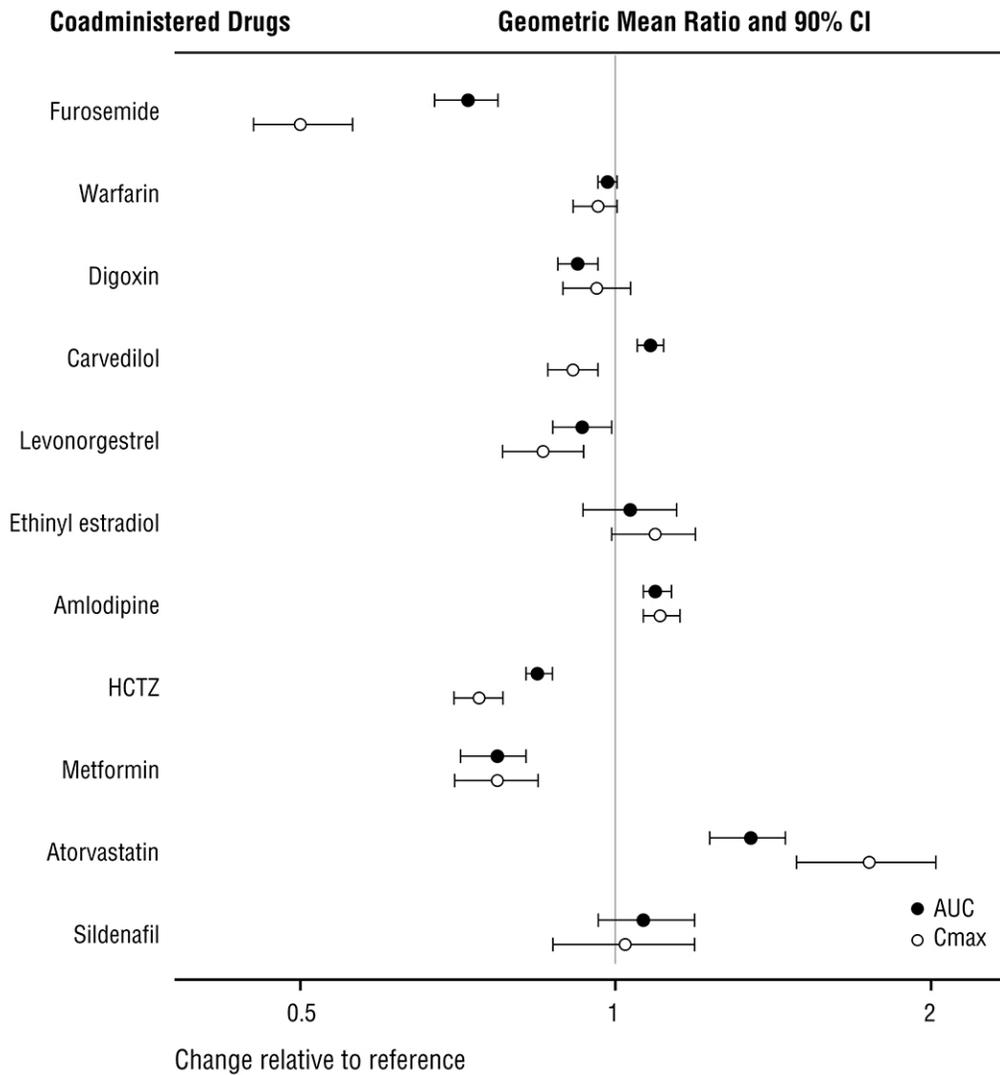
##### *Effect of Co-administered Drugs on ENTRESTO:*

Because CYP450 enzyme-mediated metabolism of sacubitril and valsartan is minimal, coadministration with drugs that impact CYP450 enzymes is not expected to affect the pharmacokinetics of ENTRESTO. Dedicated drug interaction studies demonstrated that coadministration of furosemide, warfarin, digoxin, carvedilol, a combination of levonorgestrel/ethinyl estradiol, amlodipine, omeprazole, hydrochlorothiazide (HCTZ), metformin, atorvastatin, and sildenafil, did not alter the systemic exposure to sacubitril, LBQ657 or valsartan.

*Effect of ENTRESTO on Co-administered Drugs:*

*In vitro* data indicate that sacubitril inhibits OATP1B1 and OATP1B3 transporters. The effects of ENTRESTO on the pharmacokinetics of coadministered drugs are summarized in Figure 1.

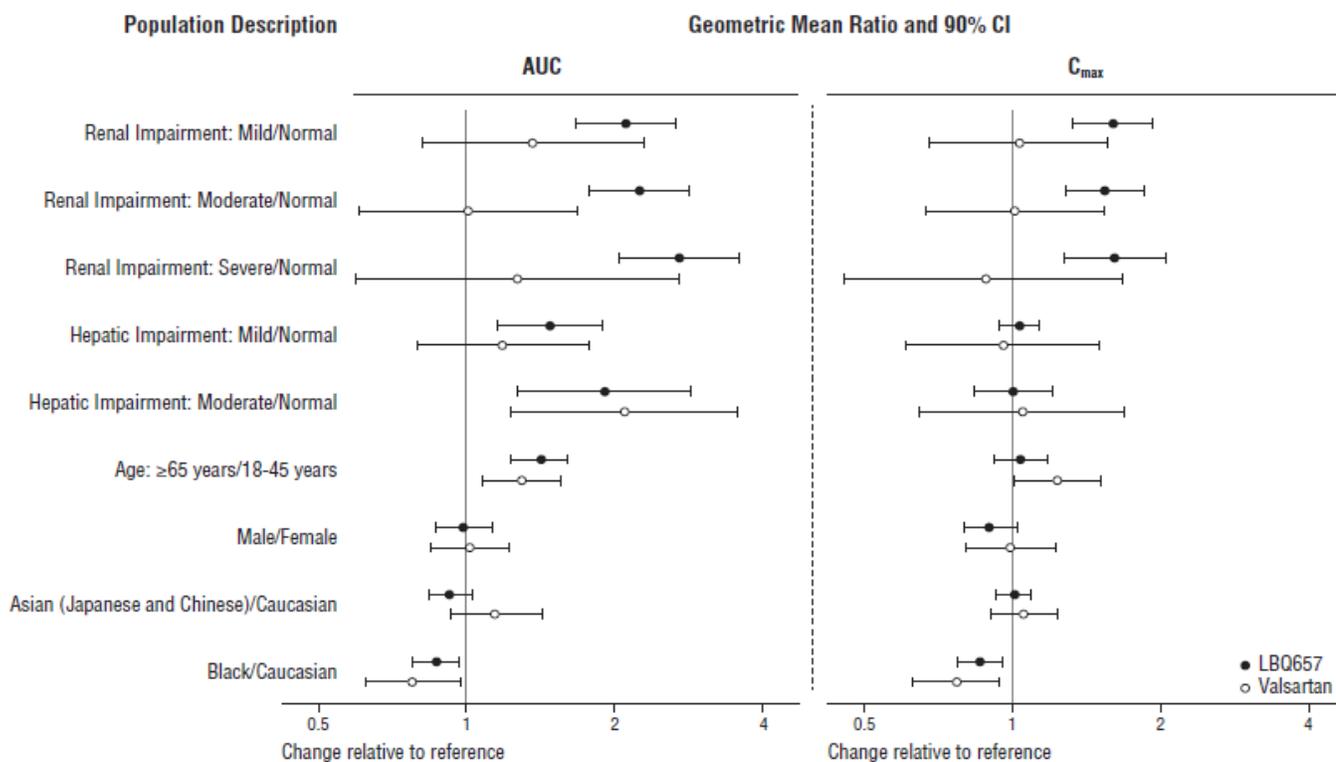
**Figure 1: Effect of ENTRESTO on Pharmacokinetics of Coadministered Drugs**



Specific Populations

Effect of specific populations on the pharmacokinetics of LBQ657 and valsartan are shown in Figure 2.

**Figure 2: Pharmacokinetics of ENTRESTO in Specific Populations**



Note: Child-Pugh Classification was used for hepatic impairment.

#### *Pediatric Patients:*

The pharmacokinetics of ENTRESTO were evaluated in pediatric heart failure patients 1 to < 18 years old administered oral doses of 0.8 mg/kg and 3.1 mg/kg of ENTRESTO. Pharmacokinetic data indicated that exposure to ENTRESTO in pediatric and adult patients is similar.

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

#### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

##### Carcinogenesis and Mutagenesis

Carcinogenicity studies conducted in mice and rats with sacubitril and valsartan did not identify any carcinogenic potential for ENTRESTO. The LBQ657 C<sub>max</sub> at the high dose (HD) of 1200 mg/kg/day in male and female mice was, respectively, 14 and 16 times that in humans at the MRHD. The LBQ657 C<sub>max</sub> in male and female rats at the HD of 400 mg/kg/day was, respectively, 1.7 and 3.5 times that at the MRHD. The doses of valsartan studied (high dose of 160 and 200 mg/kg/day in mice and rats, respectively) were about 4 and 10 times, respectively, the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.

Mutagenicity and clastogenicity studies conducted with ENTRESTO, sacubitril, and valsartan did not reveal any effects at either the gene or chromosome level.

##### Impairment of Fertility

ENTRESTO did not show any effects on fertility in rats up to a dose of 73 mg sacubitril/77 mg valsartan/kg/day ( $\leq 1.0$ -fold and  $\leq 0.18$ -fold the MRHD on the basis of the AUCs of valsartan and LBQ657, respectively).

#### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

The effects of ENTRESTO on amyloid- $\beta$  concentrations in CSF and brain tissue were assessed in young (2 to 4 years old) cynomolgus monkeys treated with ENTRESTO (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/day) for 2 weeks. In this study, ENTRESTO affected CSF A $\beta$  clearance, increasing CSF A $\beta$  1-40, 1-42, and 1-38 levels in CSF; there was no corresponding increase in A $\beta$  levels in the brain. In addition, in a toxicology study in cynomolgus monkeys treated with ENTRESTO at 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/day for 39-weeks, there was no amyloid- $\beta$  accumulation in the brain.

## 14 CLINICAL STUDIES

Dosing in clinical trials was based on the total amount of both components of ENTRESTO, i.e., 24/26 mg, 49/51 mg, and 97/103 mg were referred to as 50 mg, 100 mg, and 200 mg, respectively.

### 14.1 Adult Heart Failure

#### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF was a multinational, randomized, double-blind trial comparing ENTRESTO and enalapril in 8,442 adult patients with symptomatic chronic heart failure (NYHA class II–IV) and systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction  $\leq$  40%). Patients had to have been on an ACE inhibitor or ARB for at least four weeks and on maximally tolerated doses of beta-blockers. Patients with a systolic blood pressure of  $<$  100 mmHg at screening were excluded.

The primary objective of PARADIGM-HF was to determine whether ENTRESTO, a combination of sacubitril and a RAS inhibitor (valsartan), was superior to a RAS inhibitor (enalapril) alone in reducing the risk of the combined endpoint of cardiovascular (CV) death or hospitalization for heart failure (HF).

After discontinuing their existing ACE inhibitor or ARB therapy, patients entered sequential single-blind run-in periods during which they received enalapril 10 mg twice-daily, followed by ENTRESTO 100 mg twice-daily, increasing to 200 mg twice-daily. Patients who successfully completed the sequential run-in periods were randomized to receive either ENTRESTO 200 mg (N = 4,209) twice-daily or enalapril 10 mg (N = 4,233) twice-daily. The primary endpoint was the first event in the composite of CV death or hospitalization for HF. The median follow-up duration was 27 months and patients were treated for up to 4.3 years.

The population was 66% Caucasian, 18% Asian, and 5% Black; the mean age was 64 years and 78% were male. At randomization, 70% of patients were NYHA Class II, 24% were NYHA Class III, and 0.7% were NYHA Class IV. The mean left ventricular ejection fraction was 29%. The underlying cause of heart failure was coronary artery disease in 60% of patients; 71% had a history of hypertension, 43% had a history of myocardial infarction, 37% had an eGFR  $<$  60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, and 35% had diabetes mellitus. Most patients were taking beta-blockers (94%), mineralocorticoid antagonists (58%), and diuretics (82%). Few patients had an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) or cardiac resynchronization therapy-defibrillator (CRT-D) (15%).

PARADIGM-HF demonstrated that ENTRESTO, a combination of sacubitril and a RAS inhibitor (valsartan), was superior to a RAS inhibitor (enalapril), in reducing the risk of the combined endpoint of cardiovascular death or hospitalization for heart failure, based on a time-to-event analysis (hazard ratio [HR] 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.73, 0.87,  $p <$  0.0001). The treatment effect reflected a reduction in both cardiovascular death and heart failure hospitalization; see Table 3 and Figure 3. Sudden death accounted for 45% of cardiovascular deaths, followed by pump failure, which accounted for 26%.

ENTRESTO also improved overall survival (HR 0.84; 95% CI [0.76, 0.93],  $p =$  0.0009) (Table 3). This finding was driven entirely by a lower incidence of cardiovascular mortality on ENTRESTO.

**Table 3: Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, its Components, and All-cause Mortality in PARADIGM-HF**

	<b>ENTRESTO</b> N = 4,187 n (%)	<b>Enalapril</b> N = 4,212 n (%)	<b>Hazard Ratio</b> <b>(95% CI)</b>	<b>p-value</b>
Primary composite endpoint of cardiovascular death or heart failure hospitalization	914 (21.8)	1,117 (26.5)	0.80 (0.73, 0.87)	$<$ 0.0001
Cardiovascular death as first event	377 (9.0)	459 (10.9)		
Heart failure hospitalization as first event	537 (12.8)	658 (15.6)		
Number of patients with events: *				
Cardiovascular death**	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71, 0.89)	
Heart failure hospitalizations	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71, 0.89)	
All-cause mortality	711 (17.0)	835 (19.8)	0.84 (0.76, 0.93)	0.0009

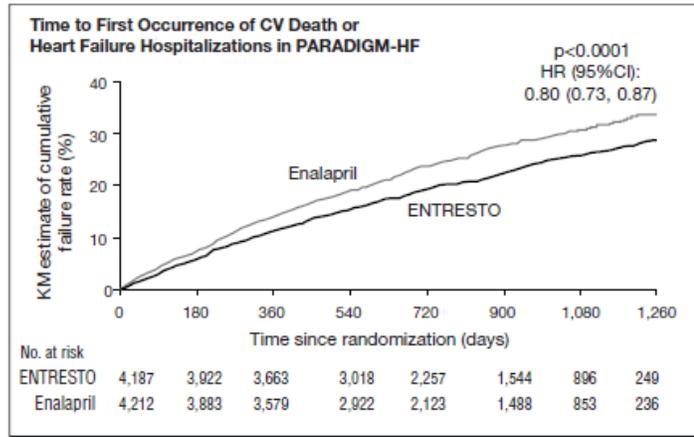
\*Analyses of the components of the primary composite endpoint were not prospectively planned to be adjusted for multiplicity

\*\*Includes patients who had heart failure hospitalization prior to death

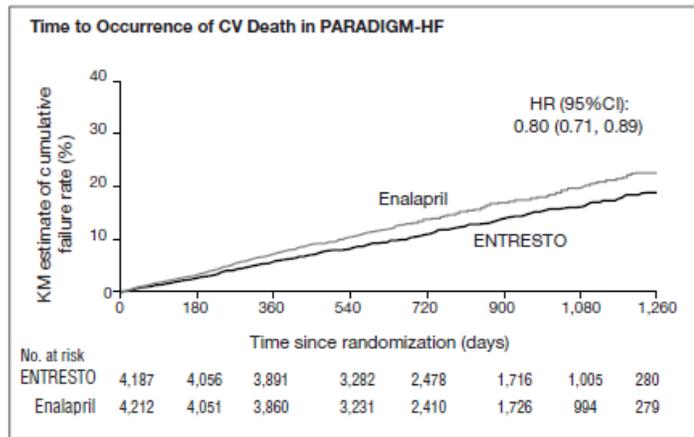
The Kaplan-Meier curves presented below (Figure 3) show time to first occurrence of the primary composite endpoint (3A), and time to occurrence of cardiovascular death at any time (3B) and first heart failure hospitalization (3C).

**Figure 3: Kaplan-Meier Curves for the Primary Composite Endpoint (A), Cardiovascular Death (B), and Heart Failure Hospitalization (C)**

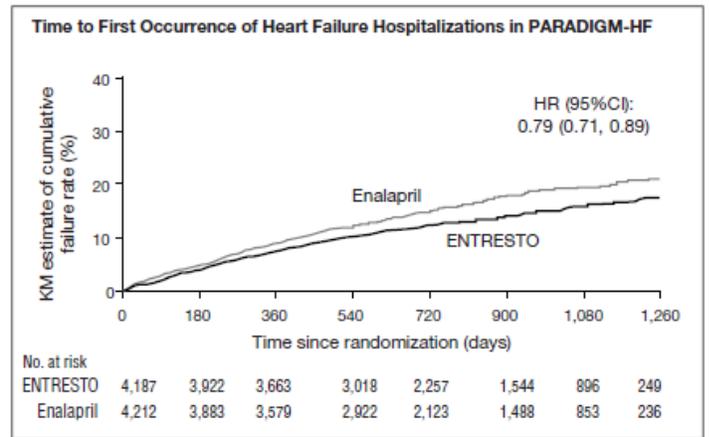
**Figure A**



**Figure B**

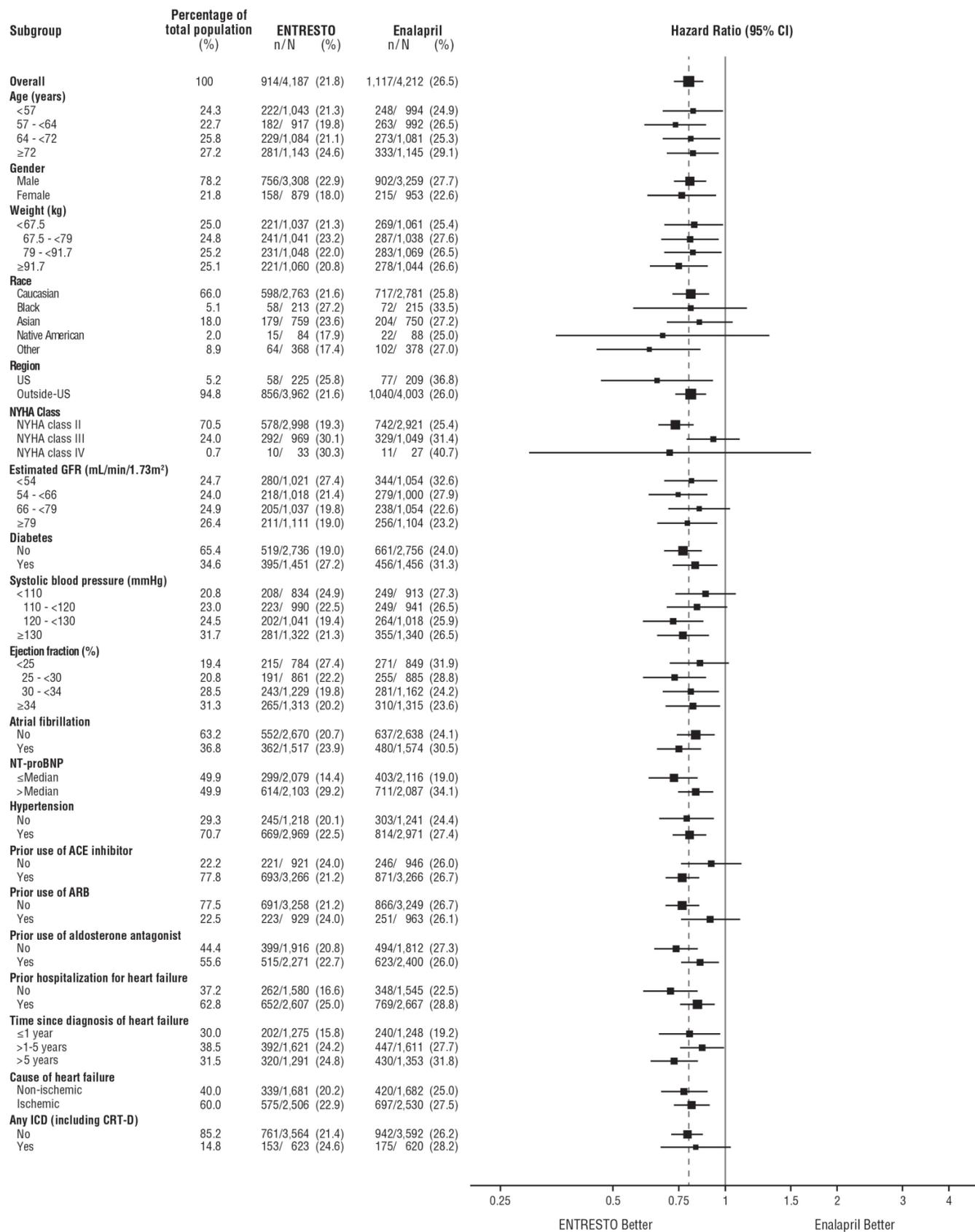


**Figure C**



A wide range of demographic characteristics, baseline disease characteristics, and baseline concomitant medications were examined for their influence on outcomes. The results of the primary composite endpoint were consistent across the subgroups examined (Figure 4).

**Figure 4: Primary Composite Endpoint (CV Death or HF Hospitalization) - Subgroup Analysis (PARADIGM-HF)**



Note: The figure above presents effects in various subgroups, all of which are baseline characteristics. The 95% confidence limits that are shown do not take into account the number of comparisons made, and may not reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

## PARAGON-HF

PARAGON-HF, was a multicenter, randomized, double-blind trial comparing ENTRESTO and valsartan in 4,796 adult patients with symptomatic heart failure with left ventricular ejection fraction  $\geq 45\%$ , and structural heart disease [either left atrial enlargement (LAE) or left ventricular hypertrophy (LVH)]. Patients with a systolic blood pressure of  $< 110$  mmHg and patients with any prior echocardiographic LVEF  $< 40\%$  at screening were excluded.

The primary objective of PARAGON-HF was to determine whether ENTRESTO reduced the rate of the composite endpoint of total (first and recurrent) heart failure (HF) hospitalizations and cardiovascular (CV) death.

After discontinuing their existing ACE inhibitor or ARB therapy, patients entered sequential single-blind run-in periods during which they received valsartan 80 mg twice-daily, followed by ENTRESTO 100 mg twice-daily. Patients on prior low doses of an ACEi or ARB began the run-in period receiving valsartan 40 mg twice-daily for 1-2 weeks. Patients who successfully completed the sequential run-in periods were randomized to receive either ENTRESTO 200 mg (N=2,419) twice-daily or valsartan 160 mg (N=2,403) twice-daily. The median follow-up duration was 35 months and patients were treated for up to 4.7 years.

The population was 81% Caucasian, 13% Asian, and 2% Black; the mean age was 73 years and 52% were female. At randomization, 77% of patients were NYHA Class II, 19% were NYHA Class III, and 0.4% were NYHA Class IV. The median left ventricular ejection fraction was 57%. The underlying cause of heart failure was of ischemic etiology in 36% of patients. Furthermore, 96% had a history of hypertension, 23% had a history of myocardial infarction, 46% had an eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, and 43% had diabetes mellitus. Most patients were taking beta-blockers (80%) and diuretics (95%).

PARAGON-HF demonstrated that ENTRESTO had a numerical reduction in the rate of the composite endpoint of total (first and recurrent) HF hospitalizations and CV death, based on an analysis using a proportional rates model (rate ratio [RR] 0.87; 95% CI [0.75, 1.01],  $p = 0.06$ ); see Table 4. The treatment effect was primarily driven by the reduction in total HF hospitalizations in patients randomized to ENTRESTO (RR 0.85; 95% CI [0.72, 1.00]).

**Table 4: Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint and its Components in PARAGON-HF**

Efficacy Endpoints	ENTRESTO N = 2,407		Valsartan N = 2,389		Effect Size (95% CI)
	n	Event Rate <sup>a</sup>	n	Event Rate <sup>a</sup>	
Composite of total (first and recurrent) HF hospitalizations and CV death	894	12.8	1,009	14.6	RR = 0.87 (0.75, 1.01) $p$ -value 0.06
Total HF Hospitalizations	690	9.9	797	11.6	RR = 0.85 (0.72, 1.00)
CV Death <sup>b</sup>	204	2.9	212	3.1	HR = 0.95 (0.79, 1.16)

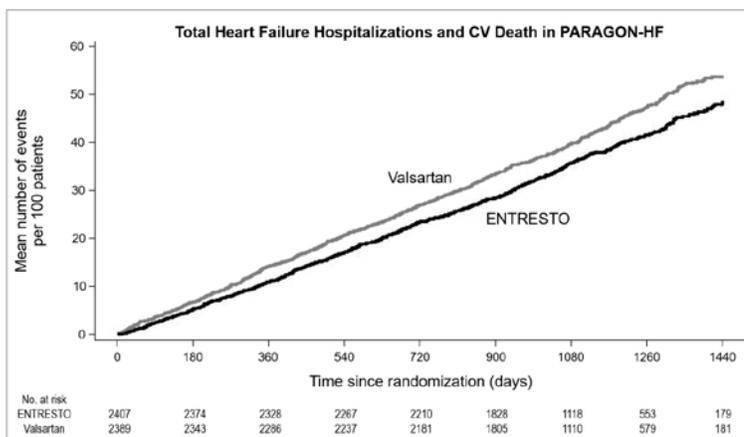
Abbreviations: RR = rate ratio, HR = hazard ratio

<sup>a</sup>Event rate per 100 patient-years

<sup>b</sup>Includes patients who had CV death following HF hospitalization event

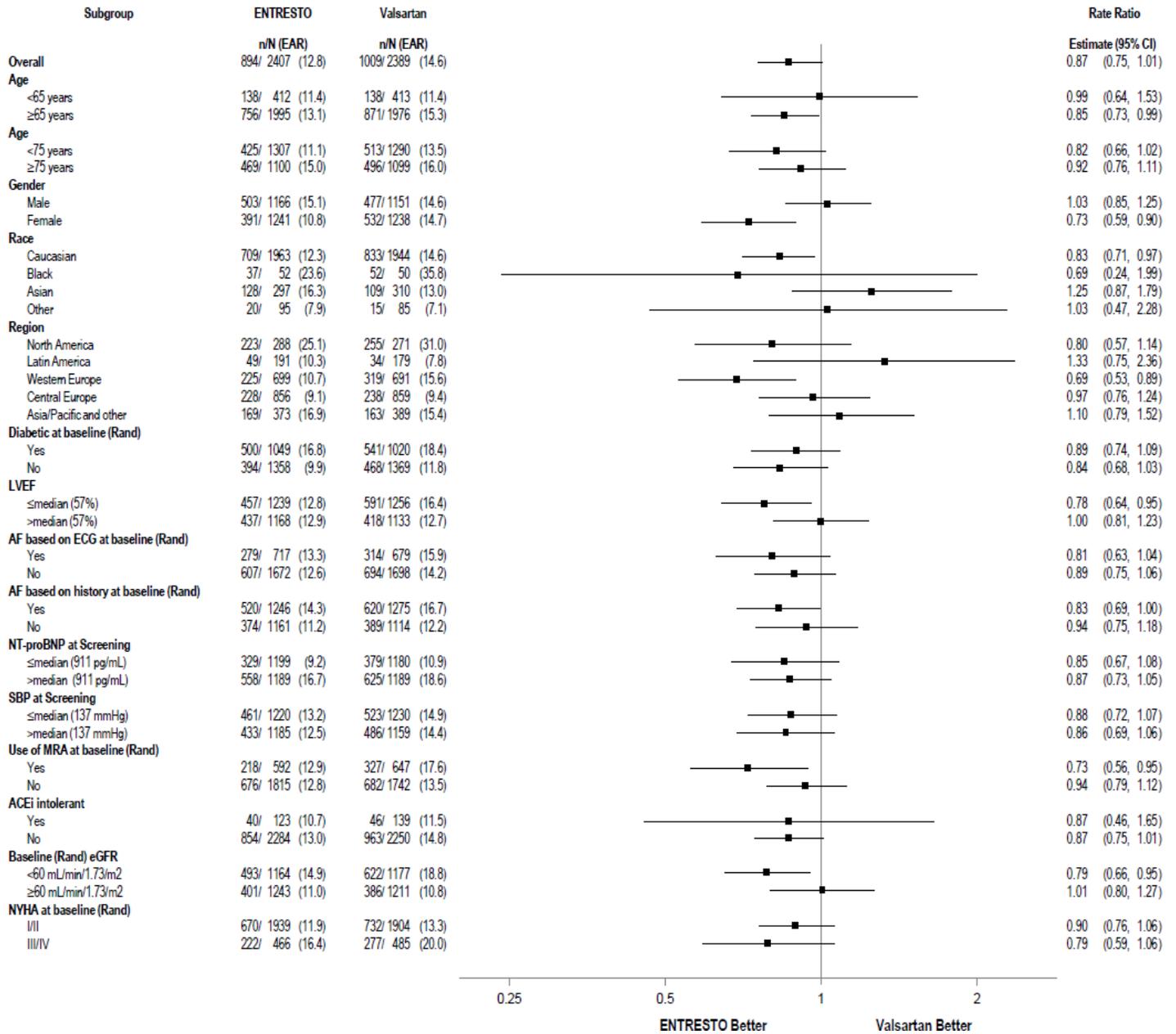
Figure 5 shows the mean number of composite endpoint events of total HF hospitalizations and CV death over time.

**Figure 5: Mean Number of Events Over Time for the Primary Composite Endpoint of Total HF Hospitalizations and CV Death**



A wide range of demographic characteristics, baseline disease characteristics, and baseline concomitant medications were examined for their influence on outcomes (Figure 6).

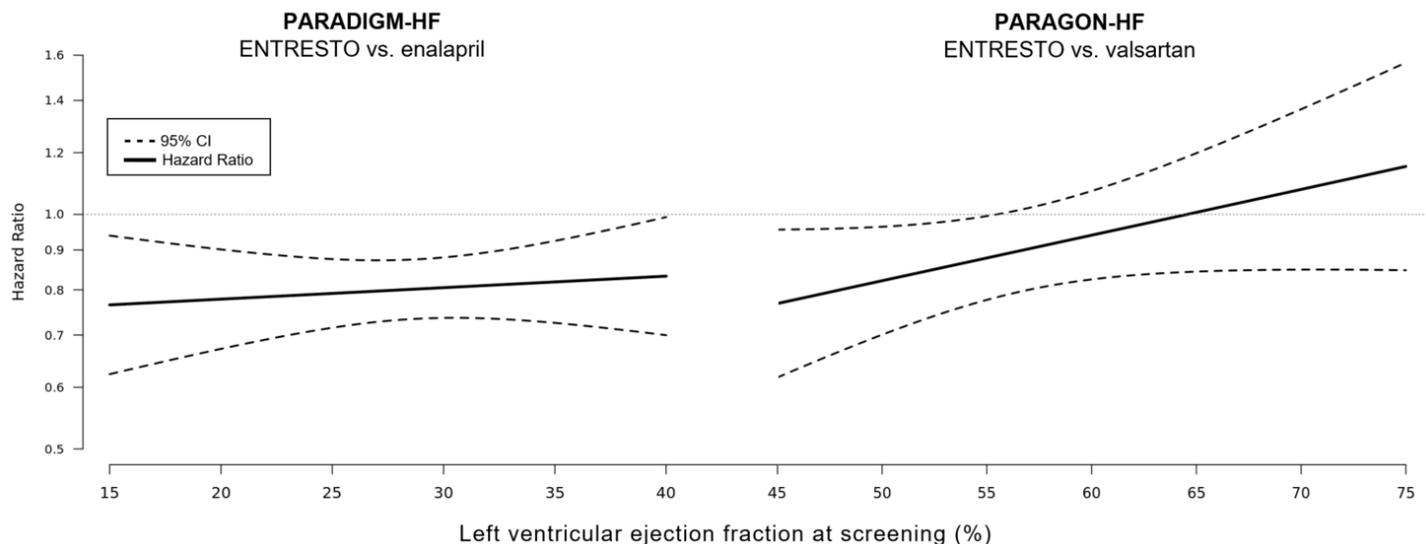
**Figure 6: Primary Composite Endpoint of Total HF Hospitalizations and CV Death – Subgroup Analysis (PARAGON-HF)**



Note: The figure above presents effects in various subgroups, all of which are baseline characteristics. The 95% confidence limits that are shown do not take into account the number of comparisons made, and may not reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors.

In an analysis of the relationship between LVEF and outcome in PARADIGM-HF and PARAGON-HF, patients with LVEF below normal treated with ENTRESTO experienced greater risk reduction (Figure 7).

**Figure 7: Treatment Effect for the Composite Endpoint of Time to First HF Hospitalization or CV Death by LVEF in PARADIGM-HF and PARAGON-HF**



## 14.2 Pediatric Heart Failure

### PANORAMA-HF

The efficacy of ENTRESTO was evaluated in a multinational, randomized, double-blind trial comparing ENTRESTO and enalapril based on an analysis in 110 pediatric patients 1 to < 18 years old with heart failure (NYHA/Ross class II-IV) due to systemic left ventricular systolic dysfunction (LVEF  $\leq$  40%). Patients with systemic right ventricles and single ventricles were excluded from the trial. The target maintenance dose of ENTRESTO in pediatric patients 1 to < 18 years old was 3.1 mg/kg twice daily.

The endpoint was the between-group difference in the change in plasma NT-proBNP from baseline to 12 weeks. The reduction from baseline in NT-proBNP was 44% and 33% in the ENTRESTO and enalapril groups, respectively. While the between-group difference was not statistically significant, the reductions for ENTRESTO and enalapril were similar to or larger than what was seen in adults; these reductions did not appear to be attributable to post-baseline changes in background therapy.

Because ENTRESTO improved outcomes and reduced NT-proBNP in PARADIGM-HF, the effect on NT-proBNP was considered a reasonable basis to infer improved cardiovascular outcomes in pediatric patients.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ENTRESTO (sacubitril/valsartan) is available as unscored, ovaloid, biconvex, film-coated tablets, containing 24 mg of sacubitril and 26 mg of valsartan; 49 mg of sacubitril and 51 mg of valsartan; and 97 mg of sacubitril and 103 mg of valsartan. All strengths are packaged in bottles as described below.

Tablet	Color	Debossment	NDC # 0078-XXXX-XX	
Sacubitril/Valsartan		“NVR” and	Bottle of 60	Bottle of 180
24 mg/26 mg	Violet white	LZ	0659-20	0659-67
49 mg/51 mg	Pale yellow	L1	0777-20	0777-67
97 mg/103 mg	Light pink	L11	0696-20	0696-67

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from moisture.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

*Pregnancy:* Advise female patients of childbearing age about the consequences of exposure to ENTRESTO during pregnancy. Discuss treatment options with women planning to become pregnant. Ask patients to report pregnancies to their physicians as soon as possible [see *Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)*].

*Angioedema:* Advise patients to discontinue use of their previous ACE inhibitor or ARB. Advise patients to allow a 36 hour wash-out period if switching from or to an ACE inhibitor [see *Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)*].

**Patient Information**  
**ENTRESTO (en-TRESS-toh)**  
**(sacubitril and valsartan) tablets**

**What is the most important information I should know about ENTRESTO?**

ENTRESTO can harm or cause death to your unborn baby. Talk to your doctor about other ways to treat heart failure if you plan to become pregnant. If you get pregnant during treatment with ENTRESTO, tell your doctor right away.

**What is ENTRESTO?**

ENTRESTO is a prescription medicine used to treat:

- adults with long-lasting (chronic) heart failure to help reduce the risk of death and hospitalization. ENTRESTO works better when the heart cannot pump a normal amount of blood to the body.
- certain children 1 year of age and older who have symptomatic heart failure.

It is not known if ENTRESTO is safe and effective in children under 1 year of age.

**Do not take ENTRESTO if you:**

- are allergic to any of the ingredients in ENTRESTO. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in ENTRESTO.
- have had an allergic reaction including swelling of your face, lips, tongue, throat, or trouble breathing while taking a type of medicine called an ACE inhibitor or ARB.
- take an ACE inhibitor medicine. **Do not take ENTRESTO for at least 36 hours before or after you take an ACE inhibitor medicine.** Talk with your doctor or pharmacist before taking ENTRESTO if you are not sure if you take an ACE inhibitor medicine.
- have diabetes and take a medicine that contains aliskiren.

**Before taking ENTRESTO, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:**

- have a history of hereditary angioedema
- have kidney or liver problems
- are pregnant or plan to become pregnant. See **“What is the most important information I should know about ENTRESTO?”**
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ENTRESTO passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take ENTRESTO or breastfeed. You should not do both.

**Tell your doctor about all the medicines you take**, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Using ENTRESTO with certain other medicines may affect each other. Using ENTRESTO with other medicines can cause serious side effects. Especially tell your doctor if you take:

- potassium supplements or a salt substitute
- nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- lithium
- other medicines for high blood pressure or heart problems such as an ACE inhibitor, ARB, or aliskiren

Keep a list of your medicines to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

**How should I take ENTRESTO?**

- Take ENTRESTO exactly as your doctor tells you to take it.
- Take ENTRESTO 2 times each day. Your doctor may change your dose of ENTRESTO during treatment.
- If your child cannot swallow tablets, or if tablets are not available in the prescribed strength, your pharmacist will prepare ENTRESTO as a liquid suspension for your child. If your child switches between taking the tablet and the suspension, your doctor will adjust the dose as needed. Shake the bottle of suspension well before measuring the dose of medicine to give to your child.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is close to your next dose, do not take the missed dose. Take the next dose at your regular time.
- If you take too much ENTRESTO, call your doctor right away.

## What are the possible side effects of ENTRESTO?

### ENTRESTO may cause serious side effects including:

- See “**What is the most important information I should know about ENTRESTO?**”
- **Serious allergic reactions causing swelling of your face, lips, tongue, and throat (angioedema) that may cause trouble breathing and death.** Get emergency medical help right away if you have symptoms of angioedema or trouble breathing. Do not take ENTRESTO again if you have had angioedema during treatment with ENTRESTO.
- People who are Black and take ENTRESTO may have a higher risk of having angioedema than people who are not Black and take ENTRESTO.
- People who have had angioedema before taking ENTRESTO may have a higher risk of having angioedema than people who have not had angioedema before taking ENTRESTO. See “**Who should not take ENTRESTO?**”
- **Low blood pressure (hypotension).** Low blood pressure may be more common if you also take water pills. Call your doctor if you become dizzy or lightheaded, or you develop extreme fatigue.
- **Kidney problems.** Your doctor will check your kidney function during your treatment with ENTRESTO. If you have changes in your kidney function tests, you may need a lower dose of ENTRESTO or may need to stop taking ENTRESTO for a period of time.
- **Increased amount of potassium in your blood (hyperkalemia).** Your doctor will check your potassium blood level during your treatment with ENTRESTO.

These are not all the possible side effects of ENTRESTO. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

## How should I store ENTRESTO?

- Store ENTRESTO tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Protect ENTRESTO tablets from moisture.
- Store bottles of ENTRESTO oral suspension at room temperature less than 77°F (25°C) for up to 15 days. Do not refrigerate ENTRESTO oral suspension.

## Keep ENTRESTO and all medicines out of the reach of children.

## General information about the safe and effective use of ENTRESTO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ENTRESTO for a condition for which it was not prescribed. Do not give ENTRESTO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

You can ask your pharmacist or doctor for information about ENTRESTO that is written for health professionals.

## What are the ingredients in ENTRESTO?

**Active ingredients:** sacubitril and valsartan

**Inactive ingredients:** microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, croscopovidone, magnesium stearate (vegetable origin), talc, and colloidal silicon dioxide. Film coat: hypromellose, titanium dioxide (E 171), Macrogol 4000, talc, iron oxide red (E 172). The film-coat for the 24 mg of sacubitril and 26 mg of valsartan tablet and the 97 mg of sacubitril and 103 mg of valsartan tablet also contains iron oxide black (E 172). The film-coat for the 49 mg of sacubitril and 51 mg of valsartan tablet contains iron oxide yellow (E 172).

Prepared ENTRESTO oral suspension also contains Ora-Sweet SF and Ora-Plus.

Distributed by: Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

ENTRESTO is a registered trademark of Novartis AG

For more information, go to [www.ENTRESTO.com](http://www.ENTRESTO.com) or call 1-888-368-7378 (1-888-ENTRESTO).

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: February 2021

## 米国の添付文書（2021年2月改訂）の和訳概要

1項～10項までの和訳を以下に示す。

### 1 効能・効果及び用途

#### 1.1 成人心不全

ENTRESTOは、慢性心不全の成人患者における心血管死及び心不全による入院のリスクを軽減する目的で使用される。左室駆出率（LVEF）が通常未満の患者において、最も明確なベネフィットが示されている。

LVEFは変動する測定値であるため、臨床的判断により使用患者を決定すること。

#### 1.2 小児心不全

ENTRESTOは、1歳以上の小児における左室収縮機能障害による症候性心不全の治療薬として使用する。ENTRESTOはNT-proBNPを減少させ、心血管アウトカムを改善することが期待される。

### 2 用法・用量

#### 2.1 一般的に考慮すること

ENTRESTOとアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の併用は禁忌である。ACE阻害薬からENTRESTOに切り替える場合は、これら薬剤の投与間に36時間のウォッシュアウト期間を設ける〔「禁忌」（4）, 「薬物相互作用」（7.1）を参照〕。

#### 2.2 成人心不全

ENTRESTOの推奨開始用量は、49/51 mg 1日2回経口投与である。

忍容性が良好であれば、2～4週間後にENTRESTOの用量を2倍にして、目標維持投与量である97/103 mg 1日2回にする。

#### 2.3 小児心不全

1歳以上の小児患者における推奨用量は表1を参照。推奨用量を1日2回経口投与する。忍容性が良好であれば、2週間ごとに用量を調整する。

表1 推奨される用量漸増

	漸増段階の用量（1日2回）		
	開始用量	第2用量	最終用量
40 kg未満の小児患者 <sup>1</sup>	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.1 mg/kg
40 kg以上50 kg未満の小児患者	24/26 mg	49/51 mg	72/78 mg <sup>‡</sup>
50 kg以上の小児患者	49/51 mg	72/78 mg <sup>‡</sup>	97/103 mg

！これらの患者では経口懸濁液の使用が推奨される。推奨用量 (mg/kg) はサクビトリル及びバルサルタンの合計量である [「用法・用量」 (2.4) を参照]。

†72/78 mg は 24/26 mg 錠を 3 錠使用する [「剤形及び含量」 (3) を参照]。

## 2.4 経口懸濁液の調製

錠剤を飲み込めない患者における推奨錠剤用量は、ENTRESTO の経口懸濁液で代用することができる。

ENTRESTO 800 mg/200 mL 経口懸濁液は 4 mg/mL の濃度で調製できる (サクビトリル/バルサルタン 1.96/2.04 mg/mL)。懸濁液の調製には ENTRESTO 49/51 mg 錠を使用する。

800 mg/200 mL (4 mg/mL) の経口懸濁液を調製するには、ENTRESTO 49/51 mg 錠 8 錠を乳鉢に移す。乳棒で錠剤を細かく砕く。Ora-Plus®60 mL を乳鉢に加え、乳棒で 10 分間穏やかによくすり混ぜ、均一な懸濁液とする。Ora-Sweet® SF 140 mL を乳鉢に加え、更に 10 分間乳棒ですり混ぜて均一な懸濁液とする。乳鉢の内容物をすべて、清浄な 200 mL の褐色ペットボトル又はガラス瓶に移す。プッシュ式ボトルアダプタを装着し、チャイルドレジスタントキャップでボトルを閉じる。

経口懸濁液は最長 15 日間保存可能である。25°C (77°F) を超えて保管しないこと。冷蔵しないこと。用時振り混ぜて用いること。

\*Ora-Sweet SF®及び Ora-Plus®は、Paddock Laboratories, Inc.の登録商標である。

## 2.5 ACE 阻害薬も ARB も服用中でない患者、またこれらの薬剤を低用量で服用していた患者における用量調節

ACE 阻害薬もアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) も服用中でない患者、またこれらの薬剤を低用量で服用していた患者では、通常推奨開始用量の半量から ENTRESTO の投与を開始する。投与開始後は推奨用量漸増法に従い、成人では 2~4 週ごと、小児では 2 週ごとに増量する [「用法・用量」 (2.2, 2.3) を参照]。

注：該当する体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児患者には、経口懸濁液を用いて 0.8 mg/kg を 1 日 2 回で投与を開始する [用法・用量 (2.3, 2.4) 参照]。

## 2.6 重度の腎機能障害を有する患者における用量調節

重度の腎機能障害を有する成人及び小児患者 (eGFR が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者) では、通常推奨開始用量の半量から ENTRESTO の投与を開始する。投与開始後は推奨用量漸増法に従う [「用法・用量」 (2.2, 2.3) を参照]。

注：該当する体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児患者には、経口懸濁液を用いて 0.8 mg/kg を 1 日 2 回で投与を開始する [用法・用量 (2.3, 2.4) 参照]。

軽度及び中等度の腎機能障害については、開始用量を調節する必要はない。

## 2.7 肝機能障害を有する患者における用量調節

中等度の肝機能障害を有する成人及び小児患者 (Child-Pugh 分類クラス B の患者) では、通常推奨開始用量の半量から ENTRESTO の投与を開始する。投与開始後は推奨用量漸増法に従う [「用法・用量」 (2.2, 2.3) を参照]。

注：該当する体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児患者には、経口懸濁液を用いて 0.8 mg/kg を 1 日 2 回で投与を開始する [用法・用量 (2.3, 2.4) 参照]。

軽度の肝機能障害については、開始用量を調節する必要はない。

重度の肝機能障害を有する患者への使用は推奨されない。

### 3 剤形及び含量

ENTRESTO は、割線のない楕円形のフィルムコーティング錠として、以下の含量で提供される。

ENTRESTO24/26 mg (サクビトリル 24 mg/バルサルタン 26 mg) は紫色を帯びた白色の錠剤であり、片面に「NVR」、反対面に「LZ」の刻印が入っている。

ENTRESTO49/51 mg (サクビトリル 49 mg/バルサルタン 51 mg) は淡黄色の錠剤であり、片面に「NVR」、反対面に「L1」の刻印が入っている。

ENTRESTO97/103 mg (サクビトリル 97 mg/バルサルタン 103 mg) は明るいピンク色の錠剤であり、片面に「NVR」、反対面に「L11」の刻印が入っている。

### 4 禁忌

ENTRESTO の以下の使用は禁じられている。

- 含有されている成分のいずれかに対して過敏症を有する患者への使用。
- 過去に投与された ACE 阻害薬又は ARB と関連のある血管浮腫を発現したことのある患者への使用 [「警告及び使用上の注意」 (5.2) を参照]。
- ACE 阻害薬との併用。ACE 阻害薬から切り替えてから 36 時間以内に、また ACE 阻害薬に切り替える前の 36 時間以内に、ENTRESTO を投与してはならない [「薬物相互作用」 (7.1) を参照]。
- 糖尿病に罹患している患者におけるアリスキレンとの併用 [「薬物相互作用」 (7.1) を参照]。

### 5 警告及び使用上の注意

#### 5.1 胎児毒性

ENTRESTO を妊婦に投与すると、胎児に悪影響が及ぶおそれがある。妊娠中期及び後期にレニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤を使用すると、胎児の腎機能が低下するほか、胎児及び新生児の罹病率・死亡率が増加する。妊娠が確認された場合は代替治療を検討し、ENTRESTO の投与を中止する。ただし、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤に代わる適切な治療がなく、また ENTRESTO が母親の命を救うと考えられる場合は、胎児に悪影響が及ぶリスクがあることを母親に説明する [「特別な集団」 (8.1) を参照]。

## 5.2 血管浮腫

ENTRESTO は血管浮腫を誘発するおそれがある [「副作用」 (6.1) を参照]。血管浮腫が発現した場合は、ENTRESTO の投与を直ちに中止し、適切な治療を施し、気道閉塞について患者を経過観察する。ENTRESTO を再投与してはならない。腫脹が顔と口唇に限定されている確定的な血管浮腫が発現した場合、血管浮腫は処置を必要とすることなく概ね回復しているが、症状緩和に抗ヒスタミン薬が有用であることが示されている。

喉頭浮腫を伴う血管浮腫は死に至る場合がある。気道閉塞を引き起こす可能性が高い影響が舌、声門、又は喉頭に認められる場合は、エピネフリン（アドレナリン）0.1%溶液（0.3 mL～0.5 mL）の皮下注射等の適切な治療を実施するほか、患者の気道確保に必要な処置を施す。

ENTRESTO に伴う血管浮腫の発現率は、黒人患者の方が黒人以外の患者よりも高い。

血管浮腫の既往歴を有する患者は、ENTRESTO に伴う血管浮腫の発現リスクがより高いと考えられる [「副作用」 (6.1) を参照]。ENTRESTO は、過去に投与された ACE 阻害薬又は ARB と関連のある血管浮腫を発現したことが判明している患者に使用してはならない [「禁忌」 (4) を参照]。ENTRESTO は、遺伝性血管浮腫を有する患者に使用すべきではない。

## 5.3 低血圧

ENTRESTO は降圧作用を有するため、症候性低血圧を誘発するおそれがある [「副作用」 (6.1) を参照]。体液量が減少していたり、塩分が欠乏している患者（例：高用量の利尿薬による治療を受けている患者）等、レニン-アンジオテンシン系が活性化している患者はリスクがより高い。ENTRESTO の投与開始前に体液量減少又は塩分欠乏を是正するか、ENTRESTO の投与を低用量で開始する。低血圧が発現した場合は、利尿薬、併用している降圧薬の用量調節、並びに低血圧の他の原因（血液量減少症等）の治療を検討する。このような処置にもかかわらず低血圧が持続する場合は、ENTRESTO の用量を減量するか又は投与を中断する。通常、投与を中止する必要はない。

## 5.4 腎機能障害

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) が阻害されることにより、ENTRESTO の投与を受けている感受性の高い患者で腎機能が低下すると予想される [「副作用」 (6.1) を参照]。腎機能が RAAS の活性に依存している患者（例：重度のうっ血性心不全に罹患している患者）において、ACE 阻害薬及びアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与により、乏尿、進行性高窒素血症が発現しているほか、まれに急性腎不全、死亡が認められている。血清クレアチニンを綿密に確認し、臨床的に重要な腎機能低下を発現した患者では ENTRESTO の用量を減量するか又は投与を中断する [「特別な集団への使用」 (8.7), 「臨床薬理」 (12.3) を参照]。

RAAS に作用するすべての薬剤と同様、ENTRESTO は、両側又は片側腎動脈狭窄を有する患者において、血中尿素値及び血清クレアチニン値を増加させるおそれがある。腎動脈狭窄を有する患者では腎機能を確認する。

## 5.5 高カリウム血症

ENTRESTO は、RAAS に対する作用を通じて高カリウム血症を誘発するおそれがある [「副作用」 (6.1) を参照]。重度の腎機能障害や糖尿病、低アルドステロン症といった高カリウム血症のリスク因子を有する患者、カリウム含有量が高い食事を摂取している患者では特に、血清カリウムを定期的に確認して適切に処置する。ENTRESTO の減量又は投与中断が必要になる場合がある [「用法・用量」 (2.6) を参照]。

## 6 副作用

本添付文書の他の項に登場する臨床的に重要な副作用は以下のとおりである。

- 血管浮腫 [「警告及び使用上の注意」 (5.2) を参照]
- 低血圧 [「警告及び使用上の注意」 (5.3) を参照]
- 腎機能障害 [「警告及び使用上の注意」 (5.4) を参照]
- 高カリウム血症 [「警告及び使用上の注意」 (5.5) を参照]

### 6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されることから、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用の発現率は別の医薬品の臨床試験で報告された発現率と直接比較することはできず、また臨床現場での実際の発現率を反映していない場合がある。

臨床試験では、PARADIGM-HF 試験（エナラプリル比較）及び PARAGON-HF 試験（バルサルタン比較）において合計 6,622 名の心不全患者が ENTRESTO を投与された。そのうち 5,085 名は 1 年以上の投与を受けている。

#### 成人心不全

PARADIGM-HF 試験において、患者は ENTRESTO とエナラプリルを比較するランダム化二重盲検期に進む前に、15 日間（中央値）のエナラプリル導入期と 29 日間（中央値）の ENTRESTO 導入期を連続して完了する必要があった。エナラプリル導入期において、1,102 名（10.5%）が試験参加を中止し、5.6%で中止理由が有害事象であり、中止理由として最も多かった有害事象は腎機能障害（1.7%）、高カリウム血症（1.7%）、低血圧（1.4%）であった。ENTRESTO 導入期において、さらに 10.4%の患者が投与を中止し、5.9%で中止理由が有害事象であり、中止理由として最も多かった有害事象は腎機能障害（1.8%）、低血圧（1.7%）、高カリウム血症（1.3%）であった。このように導入期が設定されていたため、以下に示す副作用の発現率は臨床現場で予想される発現率よりも低い。

二重盲検期において、ENTRESTO 群では 4,203 名、エナラプリル群では 4,229 名で安全性を評価した。PARADIGM-HF 試験において、ENTRESTO 群にランダム化された被験者に投与を最長で 4.3 年間実施し、投与期間の中央値は 24 ヶ月であり、投与期間が 1 年を超えた患者は 3,271 名であった。二重盲検期において、ENTRESTO 群の 450 名（10.7%）、エナラプリル群の 516 名（12.2%）が有害事象により投与を中止した。

PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において ENTRESTO 群で 5%以上の発現率で発現した副作用を表 2 に示す。

PARADIGM-HF 試験のエナラプリル導入期及び ENTRESTO 導入期における血管浮腫の発現率は、両導入期ともに 0.1%であった。二重盲検期において、血管浮腫の発現率はエナラプリル群 (0.2%) よりも ENTRESTO 群 (0.5%) の方が高かった。黒人患者における血管浮腫の発現率は ENTRESTO 群で 2.4%であり、エナラプリル群で 0.5%であった [「警告及び使用上の注意」(5.2) を参照]。

PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において、起立性低血圧が ENTRESTO 群の 2.1%の患者に報告されたのに対して、エナラプリル群では 1.1%の患者に報告された。転倒が ENTRESTO 群の 1.9%の患者に報告されたのに対して、エナラプリル群では 1.3%の患者に報告された。

**表 2 PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において ENTRESTO 群の 5%以上の患者に報告された副作用**

	ENTRESTO 群 (4,203 名) %	エナラプリル群 (4,229 名) %
低血圧	18	12
高カリウム血症	12	14
咳嗽	9	13
浮動性めまい	6	5
腎不全・急性腎不全	5	5

PARAGON-HF 試験において新たな副作用は認められなかった。

#### 小児心不全

ENTRESTO の投与を受けた 1 歳以上 18 歳未満の小児患者に認められた副作用は、成人患者に認められたものと一致していた。

#### 臨床検査値異常

##### ヘモグロビン及びヘマトクリット

PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において、ENTRESTO 群とエナラプリル群の両投与群の約 5%の患者で、ヘモグロビン/ヘマトクリットの 20%を超える減少が認められた。PARAGON-HF 試験の二重盲検期において、ENTRESTO 群の約 7%、バルサルタン群の約 9%の患者で、ヘモグロビン/ヘマトクリットの 20%を超える減少が認められた。

##### 血清クレアチニン

PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において、ENTRESTO 群とエナラプリル群の両投与群の約 16%の患者で、血清クレアチニンの 50%を超える増加が認められた。PARAGON-HF 試験の二重盲検期において、ENTRESTO 群の約 17%、バルサルタン群の約 21%の患者で、血清クレアチニンの 50%を超える増加が認められた。

## 血清カリウム

PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において、ENTRESTO 群とエナラプリル群の両投与群の約 16%の患者で、5.5 mEq/L を超えるカリウム値が認められた。PARAGON-HF 試験の二重盲検期において、ENTRESTO 群の約 18%、バルサルタン群の約 20%の患者で、5.5 mEq/L を超えるカリウム値が認められた。

## 6.2 市販後の使用経験

市販後の使用経験において、以下の副作用がさらに報告されている。これらの副作用は規模が不明の集団から自発的に報告されていることから、信頼性を持って発現頻度を推定したり、ENTRESTO との因果関係を確立することは必ずしも可能ではない。

発疹, そう痒症, アナフィラキシー反応を含む過敏症

## 7 薬物相互作用

### 7.1 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の二重阻害

血管浮腫の発現リスクが増大するため、ENTRESTO と ACE 阻害薬の併用は禁忌である [「禁忌」(4) を参照]。

ENTRESTO は ARB のバルサルタンを含有しているため、ENTRESTO と ARB の併用は避ける。糖尿病に罹患している患者では、ENTRESTO とアリスキレンの併用は禁忌である [「禁忌」(4) を参照]。腎機能障害を有する患者 (eGFR が 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者) では、アリスキレンとの併用は避ける。

### 7.2 カリウム保持性利尿薬

アンジオテンシン II 又はその作用を阻害する他の薬剤と同様、カリウム保持性利尿薬 (スピロノラクトン, トリアムテレン, amiloride), カリウム補助剤, 又はカリウムを含有する代用塩を併用すると、血清カリウムが増加するおそれがある [「警告及び使用上の注意」(5.5) を参照]。

### 7.3 非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) [選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬を含む]

高齢患者, 体液量が減少している患者 (利尿薬を使用中の患者を含む), 腎機能障害を有する患者において、COX-2 阻害薬を含む NSAID と ENTRESTO を併用すると腎機能が悪化するおそれがある (急性腎不全が発現する可能性もある)。通常、これらの影響は可逆性である。腎機能を定期的に確認する。

### 7.4 リチウム

リチウムと ARB の併用投与中に、血清リチウム値増加及びリチウム毒性が報告されている。ENTRESTO との併用中は血清リチウム値を確認する。

## 8 特別な集団への使用

### 8.1 妊娠

#### リスクの要約

ENTRESTO を妊婦に投与すると、胎児に悪影響が及ぶおそれがある。レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤を妊娠中期及び後期に使用すると、胎児の腎機能が低下するほか、胎児及び新生児の罹病率・死亡率が増加する。妊娠初期に降圧薬に曝露したときの胎児異常を調査したほとんどの疫学研究において、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤と他の降圧薬との間に差は認められていない。動物を用いた生殖試験において、器官形成期に ENTRESTO を投与したところ、ラット及びウサギで胚・胎児死亡が増加し、ウサギで催奇形性が認められた。妊娠が確認された場合は代替治療を検討し、ENTRESTO の投与を中止する。ただし、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤に代わる適切な治療がなく、また ENTRESTO が母親の命を救うと考えられる場合は、胎児に悪影響が及ぶリスクがあることを母親に説明する。

ENTRESTO の対象集団における重大な先天性欠損症及び流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団において、臨床で把握されている妊娠での重大な先天性欠損症及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2~4%、15~20%である。

#### 臨床における留意事項

##### *胎児・新生児への副作用*

レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤を妊娠中期及び後期に使用する妊婦に羊水過少が発現すると、胎児の腎機能が低下して無尿及び腎不全が誘発されたり、胎児に肺低形成、頭蓋骨形成不全を含む頭蓋変形、低血圧、死亡が生じる可能性がある。

連続的な超音波検査を実施して羊膜内環境を評価する。在胎週数によっては、胎児を検査するのが適切な場合がある。ただし患者及び医師は、胎児が不可逆性の損傷を患うまで羊水過少が認められない場合がある点に留意すること。羊水過少が認められた場合は、代替治療を検討する。子宮内で ENTRESTO に曝露したことのある新生児では、低血圧、乏尿、高カリウム血症について綿密に経過観察する。子宮内で ENTRESTO に曝露したことのある新生児に乏尿又は低血圧が発現した場合は、血圧及び腎灌流の支持療法を行う。低血圧を回復させるための方法として、また腎機能の代わりとして、交換輸血又は透析が必要になる場合がある。

#### データ

##### *動物のデータ*

ENTRESTO を器官形成期に投与したところ、ラットではサクビトリル 49 mg/バルサルタン 51 mg/kg/日 [血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC)を指標とした場合、最大推奨臨床用量(MRHD)である 97/103 mg 1日2回の 0.06 倍以下 (活性代謝物の LBQ657) , 0.72 倍 (バルサルタン) ] 以上の用量群において、ウサギではサクビトリル 5 mg/バルサルタン 5 mg/kg/日 (バルサルタン及び LBQ657 の AUC を指標とした場合、MRHD のそれぞれ 2 倍、0.03 倍) 以上の用量群において、

胚・胎児死亡が増加した。ENTRESTO をサクビトリル 5 mg/バルサルタン 5 mg/kg/日以上の用量でウサギに投与した際に母体毒性が観察され、同用量で胎児水頭症が低い発現率で認められたことから、ENTRESTO は催奇形性を示す。ENTRESTO の胚・胎児に対する悪影響は、アンジオテンシン受容体拮抗薬の作用に起因するものである。

サクビトリルを最高で 750 mg/kg/日 (LBQ657 の AUC を指標とした場合、MRHD の 2.2 倍) の用量にて、バルサルタンを最高で 600 mg/kg/日 (AUC を指標とした場合、MRHD の 0.86 倍) の用量にてラットに投与した出生前及び出生後の発生に関する試験から、ENTRESTO を器官形成期中、妊娠期間中、授乳期間中に投与すると、胎児・新生児の発達及び生存に影響が及ぶおそれのあることが示唆されている。

## 8.2 授乳

### リスクの要約

サクビトリル/バルサルタンがヒトの乳汁中に移行するかどうか、授乳を受けた乳児への影響、そして乳汁産生への影響に関する情報は入手されていない。サクビトリル/バルサルタンはラットの乳汁中に移行する。授乳を受けた乳児にサクビトリル/バルサルタンへの曝露による重篤な副作用が生じるおそれがあるため、ENTRESTO の投与期間中に授乳を行うのは望ましくない旨を授乳婦に説明する。

### データ

[<sup>14</sup>C] ENTRESTO (サクビトリル 15 mg/バルサルタン 15 mg/kg) を授乳ラットに経口投与したところ、LBQ657 の乳汁中への移行が観察された。 [<sup>14</sup>C] バルサルタンを 3 mg/kg の用量で授乳ラットに単回経口投与したところ、バルサルタンの乳汁中への移行が観察された。

## 8.4 小児患者への使用

1 歳から 18 歳未満の小児心不全患者における ENTRESTO の安全性及び有効性は、無作為化二重盲検臨床試験における NT-proBNP のベースラインから 12 週間までの低下量によって裏付けられている [臨床試験 (14.2) を参照]。NT-proBNP の分析は、6~18 歳の患者 90 名及び 1~6 歳の患者 20 名を対象とした。

1 歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

### 動物データ

生後 7 日から 35 日又は生後 70 日 (ヒトにおける新生児から思春期前の発達期又は成人期に相当) の幼若ラットにサクビトリルを 400 mg/kg/日以上の用量 (ENTRESTO 小児臨床用量 3.1 mg/kg を 1 日 2 回投与時のサクビトリルの活性代謝物 LBQ657 の AUC の約 2 倍) で経口投与したところ、体重、骨長及び骨量の減少が認められた。体重減少は生後 10 日から 20 日の一時的なものであり、ほとんどの骨パラメータへの影響は投与中止後に回復した。無毒性量 (NOAEL) の 100 mg/kg/日における曝露量は、ENTRESTO 3.1 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの LBQ657 の AUC の約 0.5 倍であった。ラットにおける骨への影響の機序及び小児患者への外挿性は不明である。

バルサルタンを生後7日から70日（ヒトの新生児から成人期に相当）の幼若ラットに経口投与したところ、すべての用量で持続的かつ不可逆的な腎障害が認められた。検討した最低用量である1 mg/kg/日における曝露量は、ENTRESTO 3.1 mg/kgを1日2回投与したときの曝露量（AUC）の約0.2倍であった。新生児ラットにおけるこれらの腎臓への影響は、ラットに生後13日間投与した場合に認められる予想される過剰な薬理作用である。

## 8.5 高齢患者への使用

高齢患者（65歳以上）及び超高齢患者（75歳以上）において、薬物動態の点で全集団との間に問題となる差は認められていない [「臨床薬理」 (12.3) を参照]。

## 8.6 肝機能障害を有する患者

ENTRESTOを軽度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh分類クラスAの患者）に投与する際は、用量を調節する必要はない。中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh分類クラスBの患者）における推奨開始用量は、24/26 mg 1日2回である。重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh分類クラスCの患者）を対象とした試験は実施されていないため、これらの患者にENTRESTOを使用するのは望ましくない [「用法・用量」 (2.6) , 「臨床薬理」 (12.3) を参照]。

## 8.7 腎機能障害を有する患者

軽度の腎機能障害を有する患者（eGFRが60～90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の患者）、中等度の腎機能障害を有する患者（eGFRが30～60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の患者）では、用量を調節する必要はない。重度の腎機能障害を有する患者（eGFRが30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の患者）における推奨開始用量は、24/26 mg 1日2回である [「用法・用量」 (2.5) , 「警告及び使用上の注意」 (5.4) , 「臨床薬理」 (12.3) を参照]。

## 10 過量投与

ヒトにおけるENTRESTOの過量投与に関するデータは限定的である。健康被験者において、ENTRESTOをサクビトリル 583 mg/バルサルタン 617 mgの用量で単回投与した場合、サクビトリル 437 mg/バルサルタン 463 mgの用量で反復投与した場合（14日間）を検討した結果、忍容性はいずれの場合も良好であった。

ENTRESTOには降圧作用があるため、過量投与時に発現する可能性が最も高い症状は低血圧である。対症療法を行うこと。

ENTRESTOは蛋白結合率が高いため、血液透析により除去できる可能性は低い。

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets  
Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets  
Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

### Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 24.3 mg sacubitril and 25.7 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex).

### Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 48.6 mg sacubitril and 51.4 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex).

### Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 97.2 mg sacubitril and 102.8 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex).

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

### Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets

Violet white ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with “NVR” on one side and “LZ” on the other side. Approximate tablet dimensions 13.1 mm x 5.2 mm.

### Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets

Pale yellow ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with “NVR” on one side and “L1” on the other side. Approximate tablet dimensions 13.1 mm x 5.2 mm.

### Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

Light pink ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with “NVR” on one side and “L11” on the other side. Approximate tablet dimensions 15.1 mm x 6.0 mm.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

#### Adult heart failure

Entresto is indicated in adult patients for treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction (see section 5.1).

#### Paediatric heart failure

Entresto is indicated in children and adolescents aged one year or older for treatment of symptomatic chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction (see section 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

##### General considerations

Entresto should not be co-administered with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin II receptor blocker (ARB). Due to the potential risk of angioedema when used concomitantly with an ACE inhibitor, it must not be started for at least 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy (see sections 4.3, 4.4 and 4.5).

The valsartan contained within Entresto is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations (see section 5.2).

If a dose is missed, the patient should take the next dose at the scheduled time.

##### Adult heart failure

The recommended starting dose of Entresto is one tablet of 49 mg/51 mg twice daily, except in the situations described below. The dose should be doubled at 2-4 weeks to the target dose of one tablet of 97 mg/103 mg twice daily, as tolerated by the patient (see section 5.1).

If patients experience tolerability issues (systolic blood pressure [SBP]  $\leq$ 95 mmHg, symptomatic hypotension, hyperkalaemia, renal dysfunction), adjustment of concomitant medicinal products, temporary down-titration or discontinuation of Entresto is recommended (see section 4.4).

In PARADIGM-HF study, Entresto was administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an ACE inhibitor or other ARB (see section 5.1). There is limited experience in patients not currently taking an ACE inhibitor or an ARB or taking low doses of these medicinal products, therefore a starting dose of 24 mg/26 mg twice daily and slow dose titration (doubling every 3-4 weeks) are recommended in these patients (see "Titration" in section 5.1).

Treatment should not be initiated in patients with serum potassium level  $>$ 5.4 mmol/l or with SBP  $<$ 100 mmHg (see section 4.4). A starting dose of 24 mg/26 mg twice daily should be considered for patients with SBP  $\geq$ 100 to 110 mmHg.

##### Paediatric heart failure

Table 1 shows the recommended dose for paediatric patients. The recommended dose should be taken orally twice daily. The dose should be increased every 2-4 weeks to the target dose, as tolerated by the patient.

Entresto film-coated tablets are not suitable for children weighing less than 40 kg. Entresto granules are available for these patients.

**Table 1 Recommended dose titration**

Patient weight	To be given twice daily			
	Half the starting dose*	Starting dose	Intermediate dose	Target dose
Paediatric patients less than 40 kg	0.8 mg/kg <sup>#</sup>	1.6 mg/kg <sup>#</sup>	2.3 mg/kg <sup>#</sup>	3.1 mg/kg <sup>#</sup>
Paediatric patients at least 40 kg, less than 50 kg	0.8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Paediatric patients at least 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* Half the starting dose is recommended in patients who have not been taking an ACE inhibitor or an ARB or have been taking low doses of these medicinal products, patients who have renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) and patients who have moderate hepatic impairment (see special populations).

<sup>#</sup>0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 2.3 mg/kg and 3.1 mg/kg refer to the combined amount of sacubitril and valsartan and are to be given using granules.

In patients not currently taking an ACE inhibitor or an ARB or taking low doses of these medicinal products, half of the starting dose is recommended. For paediatric patients weighing 40 kg to less than 50 kg, a starting dose of 0.8 mg/kg twice daily (given as granules) is recommended. After initiation, the dose should be increased to the standard starting dose following the recommended dose titration in Table 1 and adjusted every 3-4 weeks.

For example, a paediatric patient weighing 25 kg who has not previously taken an ACE inhibitor should start with half the standard starting dose, which corresponds to 20 mg (25 kg × 0.8 mg/kg) twice daily, given as granules. After rounding to the closest number of full capsules, this corresponds to 2 capsules of 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan twice daily.

Treatment should not be initiated in patients with serum potassium level >5.3 mmol/l or with SBP <5<sup>th</sup> percentile for the age of the patient. If patients experience tolerability issues (SBP <5<sup>th</sup> percentile for the age of the patient, symptomatic hypotension, hyperkalaemia, renal dysfunction), adjustment of concomitant medicinal products, temporary down-titration or discontinuation of Entresto is recommended (see section 4.4).

### Special populations

#### *Elderly*

The dose should be in line with the renal function of the elderly patient.

#### *Renal impairment*

No dose adjustment is required in patients with mild (eGFR 60-90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) renal impairment.

Half of the starting dose should be considered in patients with moderate renal impairment (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). As there is very limited clinical experience in patients with severe renal impairment (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (see section 5.1), Entresto should be used with caution and half of the starting dose is recommended. In paediatric patients weighing 40 kg to less than 50 kg, a starting dose of 0.8 mg/kg twice daily (given as granules) is recommended. After initiation, the dose should be increased following the recommended dose titration every 2-4 weeks.

There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of Entresto is not recommended.

### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is required when administering Entresto to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A classification).

There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) or with aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) values more than twice the upper limit of the normal range. Entresto should be used with caution in these patients and half of the starting dose is recommended (see sections 4.4 and 5.2). In paediatric patients weighing 40 kg to less than 50 kg, a starting dose of 0.8 mg/kg twice daily (given as granules) is recommended. After initiation, the dose should be increased following the recommended dose titration every 2-4 weeks.

Entresto is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (Child-Pugh C classification) (see section 4.3).

### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Entresto in children aged below 1 year have not been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

### Method of administration

Oral use.

Entresto may be administered with or without food (see section 5.2). The tablets must be swallowed with a glass of water. Splitting or crushing of the tablets is not recommended.

## **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Concomitant use with ACE inhibitors (see sections 4.4 and 4.5). Entresto must not be administered until 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy.
- Known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy (see section 4.4).
- Hereditary or idiopathic angioedema (see section 4.4).
- Concomitant use with aliskiren-containing medicinal products in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (see sections 4.4 and 4.5).
- Severe hepatic impairment, biliary cirrhosis and cholestasis (see section 4.2).
- Second and third trimesters of pregnancy (see section 4.6).

## **4.4 Special warnings and precautions for use**

### Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

- The combination of sacubitril/valsartan with an ACE inhibitor is contraindicated due to the increased risk of angioedema (see section 4.3). Sacubitril/valsartan must not be initiated until 36 hours after taking the last dose of ACE inhibitor therapy. If treatment with sacubitril/valsartan is stopped, ACE inhibitor therapy must not be initiated until 36 hours after the last dose of sacubitril/valsartan (see sections 4.2, 4.3 and 4.5).
- The combination of sacubitril/valsartan with direct renin inhibitors such as aliskiren is not recommended (see section 4.5). The combination of sacubitril/valsartan with aliskiren-containing medicinal products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (see sections 4.3 and 4.5).
- Entresto contains valsartan, and therefore should not be co-administered with another ARB containing medicinal product (see sections 4.2 and 4.5).

## Hypotension

Treatment should not be initiated unless SBP is  $\geq 100$  mmHg for adult patients or  $\geq 5^{\text{th}}$  percentile SBP for the age of the paediatric patient. Patients with SBP below these values were not studied (see section 5.1). Cases of symptomatic hypotension have been reported in adult patients treated with sacubitril/valsartan during clinical studies (see section 4.8), especially in patients  $\geq 65$  years old, patients with renal disease and patients with low SBP ( $< 112$  mmHg). When initiating therapy or during dose titration with sacubitril/valsartan, blood pressure should be monitored routinely. If hypotension occurs, temporary down-titration or discontinuation of sacubitril/valsartan is recommended (see section 4.2). Dose adjustment of diuretics, concomitant antihypertensives and treatment of other causes of hypotension (e.g. hypovolaemia) should be considered. Symptomatic hypotension is more likely to occur if the patient has been volume-depleted, e.g. by diuretic therapy, dietary salt restriction, diarrhoea or vomiting. Sodium and/or volume depletion should be corrected before starting treatment with sacubitril/valsartan, however, such corrective action must be carefully weighed against the risk of volume overload.

## Renal impairment

Evaluation of patients with heart failure should always include assessment of renal function. Patients with mild and moderate renal impairment are more at risk of developing hypotension (see section 4.2). There is very limited clinical experience in patients with severe renal impairment (estimated GFR  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) and these patients may be at greatest risk of hypotension (see section 4.2). There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of sacubitril/valsartan is not recommended.

## Worsening renal function

Use of sacubitril/valsartan may be associated with decreased renal function. The risk may be further increased by dehydration or concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) (see section 4.5). Down-titration should be considered in patients who develop a clinically significant decrease in renal function.

## Hyperkalaemia

Treatment should not be initiated if the serum potassium level is  $> 5.4$  mmol/l in adult patients and  $> 5.3$  mmol/l in paediatric patients. Use of sacubitril/valsartan may be associated with an increased risk of hyperkalaemia, although hypokalaemia may also occur (see section 4.8). Monitoring of serum potassium is recommended, especially in patients who have risk factors such as renal impairment, diabetes mellitus or hypoaldosteronism or who are on a high potassium diet or on mineralocorticoid antagonists (see section 4.2). If patients experience clinically significant hyperkalaemia adjustment of concomitant medicinal products, or temporary down-titration or discontinuation is recommended. If serum potassium level is  $> 5.4$  mmol/l discontinuation should be considered.

## Angioedema

Angioedema has been reported in patients treated with sacubitril/valsartan. If angioedema occurs, sacubitril/valsartan should be immediately discontinued and appropriate therapy and monitoring should be provided until complete and sustained resolution of signs and symptoms has occurred. It must not be re-administered. In cases of confirmed angioedema where swelling has been confined to the face and lips, the condition has generally resolved without treatment, although antihistamines have been useful in relieving symptoms.

Angioedema associated with laryngeal oedema may be fatal. Where there is involvement of the tongue, glottis or larynx likely to cause airway obstruction, appropriate therapy, e.g. adrenaline solution 1 mg/1 ml (0.3-0.5 ml), and/or measures necessary to ensure a patent airway, should be promptly administered.

Patients with a prior history of angioedema were not studied. As they may be at higher risk for angioedema, caution is recommended if sacubitril/valsartan is used in these patients. Sacubitril/valsartan is contraindicated in patients with a known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy or with hereditary or idiopathic angioedema (see section 4.3).

Black patients have an increased susceptibility to develop angioedema (see section 4.8).

#### Patients with renal artery stenosis

Sacubitril/valsartan may increase blood urea and serum creatinine levels in patients with bilateral or unilateral renal artery stenosis. Caution is required in patients with renal artery stenosis and monitoring of renal function is recommended.

#### Patients with New York Heart Association (NYHA) functional classification IV

Caution should be exercised when initiating sacubitril/valsartan in patients with NYHA functional classification IV due to limited clinical experience in this population.

#### B-type natriuretic peptide (BNP)

BNP is not a suitable biomarker of heart failure in patients treated with sacubitril/valsartan because it is a neprilysin substrate (see section 5.1).

#### Patients with hepatic impairment

There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) or with AST/ALT values more than twice the upper limit of the normal range. In these patients, exposure may be increased and safety is not established. Caution is therefore recommended when using it in these patients (see section 4.2 and 5.2). Sacubitril/valsartan is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (Child-Pugh C classification) (see section 4.3).

#### Psychiatric disorders

Psychiatric events such as hallucinations, paranoia and sleep disorders, in context of psychotic events, have been associated with sacubitril/valsartan use. If a patient experiences such events, discontinuation of sacubitril/valsartan treatment should be considered.

#### Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 97 mg/103 mg dose, that is to say essentially 'sodium free'.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

#### Interactions resulting in a contraindication

##### ACE inhibitors

The concomitant use of sacubitril/valsartan with ACE inhibitors is contraindicated, as the concomitant inhibition of neprilysin (NEP) and ACE may increase the risk of angioedema. Sacubitril/valsartan must not be started until 36 hours after taking the last dose of ACE inhibitor therapy. ACE inhibitor therapy must not be started until 36 hours after the last dose of sacubitril/valsartan (see sections 4.2 and 4.3).

### Aliskiren

The concomitant use of sacubitril/valsartan with aliskiren-containing medicinal products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (see section 4.3). The combination of sacubitril/valsartan with direct renin inhibitors such as aliskiren is not recommended (see section 4.4). Combination of sacubitril/valsartan with aliskiren is potentially associated with a higher frequency of adverse reactions such as hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure) (see sections 4.3 and 4.4).

### Interactions resulting in concomitant use not being recommended

Sacubitril/valsartan contains valsartan, and therefore should not be co-administered with another ARB containing medicinal product (see section 4.4).

### Interactions requiring precautions

#### OATP1B1 and OATP1B3 substrates, e.g. statins

*In vitro* data indicate that sacubitril inhibits OATP1B1 and OATP1B3 transporters. Entresto may therefore increase the systemic exposure of OATP1B1 and OATP1B3 substrates such as statins. Co-administration of sacubitril/valsartan increased the C<sub>max</sub> of atorvastatin and its metabolites by up to 2-fold and AUC by up to 1.3-fold. Caution should be exercised when co-administering sacubitril/valsartan with statins. No clinically relevant interaction was observed when simvastatin and Entresto were co-administered.

#### PDE5 inhibitors including sildenafil

Addition of a single dose of sildenafil to sacubitril/valsartan at steady state in patients with hypertension was associated with a significantly greater blood pressure reduction compared to administration of sacubitril/valsartan alone. Therefore, caution should be exercised when sildenafil or another PDE5 inhibitor is initiated in patients treated with sacubitril/valsartan.

#### Potassium

Concomitant use of potassium-sparing diuretics (triamterene, amiloride), mineralocorticoid antagonists (e.g. spironolactone, eplerenone), potassium supplements, salt substitutes containing potassium or other agents (such as heparin) may lead to increases in serum potassium, and to increases in serum creatinine. Monitoring of serum potassium is recommended if sacubitril/valsartan is co-administered with these agents (see section 4.4).

#### Non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs), including selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors

In elderly patients, volume-depleted patients (including those on diuretic therapy), or patients with compromised renal function, concomitant use of sacubitril/valsartan and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function. Therefore, monitoring of renal function is recommended when initiating or modifying treatment in patients on sacubitril/valsartan who are taking NSAIDs concomitantly (see section 4.4).

#### Lithium

Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists including sacubitril/valsartan. Therefore, this combination is not recommended. If the combination proves necessary, careful monitoring of serum lithium levels is recommended. If a diuretic is also used, the risk of lithium toxicity may be increased further.

### Furosemide

Co-administration of sacubitril/valsartan and furosemide had no effect on the pharmacokinetics of sacubitril/valsartan but reduced  $C_{max}$  and AUC of furosemide by 50% and 28%, respectively. While there was no relevant change in urine volume, the urinary excretion of sodium was reduced within 4 hours and 24 hours after co-administration. The average daily dose of furosemide was unchanged from baseline until the end of the PARADIGM-HF study in patients treated with sacubitril/valsartan.

### Nitrates, e.g. nitroglycerine

There was no interaction between sacubitril/valsartan and intravenously administered nitroglycerin with regard to blood pressure reduction. Co-administration of nitroglycerin and sacubitril/valsartan was associated with a treatment difference of 5 bpm in heart rate compared to the administration of nitroglycerine alone. A similar effect on the heart rate may occur when sacubitril/valsartan is co-administered with sublingual, oral or transdermal nitrates. In general no dose adjustment is required.

### OATP and MRP2 transporters

The active metabolite of sacubitril (LBQ657) and valsartan are OATP1B1, OATP1B3, OAT1 and OAT3 substrates; valsartan is also a MRP2 substrate. Therefore, co-administration of sacubitril/valsartan with inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (e.g. rifampicin, ciclosporin), OAT1 (e.g. tenofovir, cidofovir) or MRP2 (e.g. ritonavir) may increase the systemic exposure of LBQ657 or valsartan. Appropriate care should be exercised when initiating or ending concomitant treatment with such medicinal products.

### Metformin

Co-administration of sacubitril/valsartan with metformin reduced both  $C_{max}$  and AUC of metformin by 23%. The clinical relevance of these findings is unknown. Therefore, when initiating therapy with sacubitril/valsartan in patients receiving metformin, the clinical status of the patient should be evaluated.

### No significant interaction

No clinically meaningful interaction was observed when sacubitril/valsartan was co-administered with digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, amlodipine, omeprazole, carvedilol or a combination of levonorgestrel/ethinyl estradiol.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Pregnancy

The use of sacubitril/valsartan is not recommended during the first trimester of pregnancy and is contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy (see section 4.3).

### Valsartan

Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however, a small increase in risk cannot be excluded. Whilst there is no controlled epidemiological data on the risk with ARBs, similar risks may exist for this class of medicinal product. Unless continued ARB therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with ARBs should be stopped immediately and, if appropriate, alternative therapy should be started. Exposure to ARBs therapy during the second and third trimesters is known to induce human foetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia).

Should exposure to ARBs have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended. Infants whose mothers have taken ARBs should be closely observed for hypotension (see section 4.3).

### Sacubitril

There are no data from the use of sacubitril in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

### Sacubitril/valsartan

There are no data from the use of sacubitril/valsartan in pregnant women. Animal studies with sacubitril/valsartan have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

### Breast-feeding

It is not known whether sacubitril/valsartan is excreted in human milk. The components of Entresto, sacubitril and valsartan, were excreted in the milk of lactating rats (see section 5.3). Because of the potential risk for adverse reactions in breast-fed newborns/infants, it is not recommended during breast-feeding. A decision should be made whether to abstain from breast-feeding or to discontinue Entresto while breast-feeding, taking into account the importance of sacubitril/valsartan to the mother.

### Fertility

There are no available data on the effect of sacubitril/valsartan on human fertility. No impairment of fertility was demonstrated in studies with it in male and female rats (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Sacubitril/valsartan has a minor influence on the ability to drive and use machines. When driving vehicles or operating machines it should be taken into account that occasionally dizziness or fatigue may occur.

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions in adults during treatment with sacubitril/valsartan were hypotension (17.6%), hyperkalaemia (11.6%) and renal impairment (10.1%) (see section 4.4). Angioedema was reported in patients treated with sacubitril/valsartan (0.5%) (see description of selected adverse reactions).

### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are ranked by System organ class and then by frequency with the most frequent first, using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ); very rare ( $< 1/10\ 000$ ). Within each frequency grouping, adverse reactions are ranked in order of decreasing seriousness.

**Table 2 List of adverse reactions**

System organ class	Preferred term	Frequency category
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	Anaemia	Common
<b>Immune system disorders</b>	Hypersensitivity	Uncommon
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Hyperkalaemia*	Very common
	Hypokalaemia	Common
	Hypoglycaemia	Common
	Hyponatraemia	Uncommon
<b>Psychiatric disorders</b>	Hallucinations**	Rare
	Sleep disorders	Rare
	Paranoia	Very rare
<b>Nervous system disorders</b>	Dizziness	Common
	Headache	Common
	Syncope	Common
	Dizziness postural	Uncommon
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	Vertigo	Common
<b>Vascular disorders</b>	Hypotension*	Very common
	Orthostatic hypotension	Common
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	Cough	Common
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Diarrhoea	Common
	Nausea	Common
	Gastritis	Common
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	Pruritus	Uncommon
	Rash	Uncommon
	Angioedema*	Uncommon
<b>Renal and urinary disorders</b>	Renal impairment*	Very common
	Renal failure (renal failure, acute renal failure)	Common
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Fatigue	Common
	Asthenia	Common

\*See description of selected adverse reactions.

\*\*Including auditory and visual hallucinations

#### Description of selected adverse reactions

##### Angioedema

Angioedema has been reported in patients treated with sacubitril/valsartan. In PARADIGM-HF, angioedema was reported in 0.5% of patients treated with sacubitril/valsartan, compared with 0.2% of patients treated with enalapril. A higher incidence of angioedema was observed in Black patients treated with sacubitril/valsartan (2.4%) and enalapril (0.5%) (see section 4.4).

##### Hyperkalaemia and serum potassium

In PARADIGM-HF, hyperkalaemia and serum potassium concentrations >5.4 mmol/l were reported in 11.6% and 19.7% of sacubitril/valsartan-treated patients and 14.0% and 21.1% of enalapril-treated patients, respectively.

##### Blood pressure

In PARADIGM-HF, hypotension and clinically relevant low systolic blood pressure (<90 mmHg and decrease from baseline of >20 mmHg) were reported in 17.6% and 4.76% of sacubitril/valsartan-treated patients compared with 11.9% and 2.67% of enalapril-treated patients, respectively.

### Renal impairment

In PARADIGM-HF, renal impairment was reported in 10.1% of sacubitril/valsartan-treated patients and 11.5% of enalapril-treated patients.

### Paediatric population

In the PANORAMA-HF study, the safety of sacubitril/valsartan was assessed in a randomised, active-controlled, 52-week study of 375 paediatric heart failure (HF) patients aged 1 month to <18 years compared to enalapril. The safety profile observed in paediatric patients aged 1 month to <18 years who received treatment with sacubitril/valsartan was similar to that observed in adult patients. Safety data in patients aged 1 month to <1 year was limited.

Limited safety data are available in paediatric patients with moderate hepatic impairment or moderate to severe renal impairment.

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

## **4.9 Overdose**

Limited data are available with regard to overdose in humans. A single dose of 583 mg sacubitril/617 mg valsartan and multiple doses of 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 days) were studied in healthy adult volunteers and were well tolerated.

Hypotension is the most likely symptom of overdose due to the blood pressure lowering effects of sacubitril/valsartan. Symptomatic treatment should be provided.

The medicinal product is unlikely to be removed by haemodialysis due to high protein binding (see section 5.2).

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Agents acting on the renin-angiotensin system; angiotensin II receptor blockers (ARBs), other combinations, ATC code: C09DX04

#### Mechanism of action

Sacubitril/valsartan exhibits the mechanism of action of an angiotensin receptor neprilysin inhibitor by simultaneously inhibiting neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) via LBQ657, the active metabolite of the prodrug sacubitril, and by blocking the angiotensin II type-1 (AT1) receptor via valsartan. The complementary cardiovascular benefits of sacubitril/valsartan in heart failure patients are attributed to the enhancement of peptides that are degraded by neprilysin, such as natriuretic peptides (NP), by LBQ657 and the simultaneous inhibition of the effects of angiotensin II by valsartan. NPs exert their effects by activating membrane-bound guanylyl cyclase-coupled receptors, resulting in increased concentrations of the second messenger cyclic guanosine monophosphate (cGMP), which could result in vasodilation, natriuresis and diuresis, increased glomerular filtration rate and renal blood flow, inhibition of renin and aldosterone release, reduction of sympathetic activity, and anti-hypertrophic and anti-fibrotic effects.

Valsartan inhibits detrimental cardiovascular and renal effects of angiotensin II by selectively blocking the AT1 receptor, and also inhibits angiotensin II-dependent aldosterone release. This prevents sustained activation of the renin-angiotensin-aldosterone system that would result in vasoconstriction, renal sodium and fluid retention, activation of cellular growth and proliferation, and subsequent maladaptive cardiovascular remodelling.

### Pharmacodynamic effects

The pharmacodynamic effects of sacubitril/valsartan were evaluated after single and multiple dose administrations in healthy subjects and in patients with heart failure, and are consistent with simultaneous neprilysin inhibition and RAAS blockade. In a 7-day valsartan-controlled study in patients with reduced ejection fraction (HFrEF), administration of sacubitril/valsartan resulted in an initial increase in natriuresis, increased urine cGMP, and decreased plasma levels of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) compared to valsartan. In a 21-day study in HFrEF patients, sacubitril/valsartan significantly increased urine ANP and cGMP and plasma cGMP, and decreased plasma NT-proBNP, aldosterone and endothelin-1 compared to baseline. The AT1-receptor was also blocked as evidenced by increased plasma renin activity and plasma renin concentrations. In the PARADIGM-HF study, sacubitril/valsartan decreased plasma NT-proBNP and increased plasma BNP and urine cGMP compared with enalapril. In the PANORAMA-HF study, a reduction in NT-proBNP was observed at weeks 4 and 12 for sacubitril/valsartan (40.2% and 49.8%) and enalapril (18.0% and 44.9%) compared to baseline. The NT-proBNP levels continued to decrease over the duration of the study with a reduction of 65.1% for sacubitril/valsartan and 61.6% for enalapril at week 52 compared to baseline. BNP is not a suitable biomarker of heart failure in patients treated with sacubitril/valsartan because BNP is a neprilysin substrate (see section 4.4). NT-proBNP is not a neprilysin substrate and is therefore a more suitable biomarker.

In a thorough QTc clinical study in healthy male subjects, single doses of sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan and 583 mg sacubitril/617 mg valsartan had no effect on cardiac repolarisation.

Neprilysin is one of multiple enzymes involved in the clearance of amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) from the brain and cerebrospinal fluid (CSF). Administration of sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan once daily for two weeks to healthy subjects was associated with an increase in CSF A $\beta$ 1-38 compared to placebo; there were no changes in concentrations of CSF A $\beta$ 1-40 and 1-42. The clinical relevance of this finding is not known (see section 5.3).

### Clinical efficacy and safety

The 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg and 97 mg/103 mg strengths are in some publications referred to as 50, 100 or 200 mg.

#### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, the pivotal phase 3 study, was a multinational, randomised, double-blind study of 8 442 patients comparing sacubitril/valsartan to enalapril, both given to adult patients with chronic heart failure, NYHA class II-IV and reduced ejection fraction (left ventricular ejection fraction [LVEF]  $\leq$ 40%, amended later to  $\leq$ 35%) in addition to other heart failure therapy. The primary endpoint was the composite of cardiovascular (CV) death or hospitalisation for heart failure (HF). Patients with SBP <100 mmHg, severe renal impairment (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) and severe hepatic impairment were excluded at screening and therefore not prospectively studied.

Prior to study participation, patients were well treated with standard of care therapy which included ACE inhibitors/ARBs (>99%), beta blockers (94%), mineralocorticoid antagonists (58%) and diuretics (82%). The median follow-up duration was 27 months and patients were treated for up to 4.3 years.

Patients were required to discontinue their existing ACE inhibitor or ARB therapy and enter a sequential single-blind run-in period during which they received treatment with enalapril 10 mg twice daily, followed by single-blind treatment with sacubitril/valsartan 100 mg twice daily, increasing to 200 mg twice daily (see section 4.8 for discontinuations during this period). They were then randomised to the double-blind period of the study, during which they received either sacubitril/valsartan 200 mg or enalapril 10 mg twice daily [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

The mean age of the population studied was 64 years of age and 19% were 75 years of age or older. At randomisation, 70% of patients were NYHA class II, 24% were class III and 0.7% were class IV. The mean LVEF was 29% and there were 963 (11.4%) patients with a baseline LVEF >35% and ≤40%.

In the sacubitril/valsartan group, 76% of patients remained on the target dose of 200 mg twice daily at the end of the study (mean daily dose of 375 mg). In the enalapril group, 75% of patients remained on the target dose of 10 mg twice daily at the end of the study (mean daily dose of 18.9 mg).

Sacubitril/valsartan was superior to enalapril, reducing the risk of cardiovascular death or heart failure hospitalisations to 21.8% compared to 26.5% for enalapril treated patients. The absolute risk reductions were 4.7% for the composite of the CV death or HF hospitalisation, 3.1% for CV death alone, and 2.8% for first HF hospitalisation alone. The relative risk reduction was 20% versus enalapril (see Table 3). This effect was observed early and was sustained throughout the duration of the study (see Figure 1). Both components contributed to the risk reduction. Sudden death accounted for 45% of cardiovascular deaths and was reduced by 20% in sacubitril/valsartan-treated patients compared to enalapril-treated patients (hazard ratio [HR] 0.80, p=0.0082). Pump failure accounted for 26% of cardiovascular deaths and was reduced by 21% in sacubitril/valsartan-treated patients compared to enalapril-treated patients (HR 0.79, p=0.0338).

This risk reduction was consistently observed across subgroups including: gender, age, race, geography, NYHA class (II/III), ejection fraction, renal function, history of diabetes or hypertension, prior heart failure therapy, and atrial fibrillation.

Sacubitril/valsartan improved survival with a significant reduction in all-cause mortality of 2.8% (sacubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19.8%). The relative risk reduction was 16% compared with enalapril (see Table 3).

**Table 3 Treatment effect for the primary composite endpoint, its components and all-cause mortality over a median follow-up of 27 months**

	<b>Sacubitril/ valsartan N=4 187<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Enalapril N=4 212<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>Relative risk reduction</b>	<b>p-value ***</b>
Primary composite endpoint of CV death and heart failure hospitalisations*	914 (21.83)	1 117 (26.52)	0.80 (0.73, 0.87)	20%	0.0000002
<b>Individual components of the primary composite endpoint</b>					
CV death**	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71, 0.89)	20%	0.00004
First heart failure hospitalisation	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71, 0.89)	21%	0.00004
<b>Secondary endpoint</b>					
All-cause mortality	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76, 0.93)	16%	0.0005

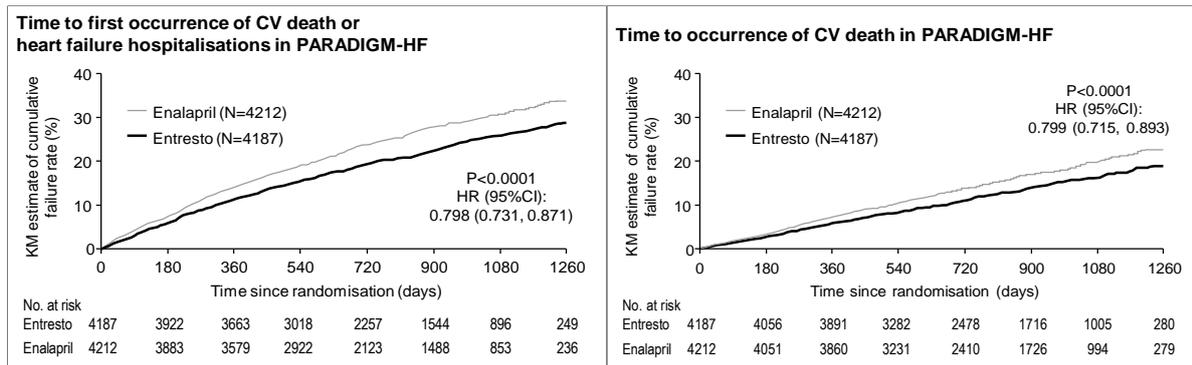
\*The primary endpoint was defined as the time to first event of CV death or hospitalisation for HF.

\*\*CV death includes all patients who died up to the cut-off date irrespective of previous hospitalisation.

\*\*\*One-sided p-value

<sup>#</sup> Full analysis set

**Figure 1 Kaplan-Meier curves for the primary composite endpoint and the CV death component**



### TITRATION

TITRATION was a 12-week safety and tolerability study in 538 patients with chronic heart failure (NYHA class II–IV) and systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction  $\leq 35\%$ ) naïve to ACE inhibitor or ARB therapy or on varying doses of ACE inhibitors or ARBs prior to study entry. Patients received a starting dose of sacubitril/valsartan of 50 mg twice daily and were up-titrated to 100 mg twice daily, then to the target dose of 200 mg twice daily, with either a 3-week or a 6-week regimen.

More patients who were naïve to previous ACE inhibitor or ARB therapy or on low-dose therapy (equivalent to  $<10$  mg enalapril/day) were able to achieve and maintain sacubitril/valsartan 200 mg when up-titrated over 6 weeks (84.8%) versus 3 weeks (73.6%). Overall, 76% of patients achieved and maintained the target dose of sacubitril/valsartan 200 mg twice daily without any dose interruption or down-titration over 12 weeks.

### Paediatric population

#### PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, a phase 3 study, was a multinational, randomised, double-blind study comparing sacubitril/valsartan and enalapril in 375 paediatric patients aged 1 month to  $<18$  years with heart failure due to systemic left ventricular systolic dysfunction (LVEF  $\leq 45\%$  or fractional shortening  $\leq 22.5\%$ ). The primary objective was to determine whether sacubitril/valsartan was superior to enalapril in paediatric HF patients over a 52-week treatment duration based on a global rank endpoint. The global rank primary endpoint was derived by ranking patients (worst-to-best outcome) based on clinical events such as death, initiation of mechanical life support, listing for urgent heart transplant, worsening HF, measures of functional capacity (NYHA/ROSS scores), and patient-reported HF symptoms (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Patients with systemic right ventricles or single ventricles and patients with restrictive or hypertrophic cardiomyopathy were excluded from the study. The target maintenance dose of sacubitril/valsartan was 2.3 mg/kg twice daily in paediatric patients aged 1 month to  $<1$  year and 3.1 mg/kg twice daily in patients aged 1 to  $<18$  years with a maximum dose of 200 mg twice daily. The target maintenance dose of enalapril was 0.15 mg/kg twice daily in paediatric patients aged 1 month to  $<1$  year and 0.2 mg/kg twice daily in patients aged 1 to  $<18$  years with a maximum dose of 10 mg twice daily.

In the study, 9 patients were aged 1 month to  $<1$  year, 61 patients were aged 1 year to  $<2$  years, 85 patients were aged 2 to  $<6$  years and 220 patients were aged 6 to  $<18$  years. At baseline, 15.7% of patients were NYHA/ROSS class I, 69.3% were class II, 14.4% were class III and 0.5% were class IV. The mean LVEF was 32%. The most common underlying causes of heart failure were cardiomyopathy related (63.5%). Prior to study participation, patients were treated most commonly with ACE inhibitors/ARBs (93%), beta-blockers (70%), aldosterone antagonists (70%), and diuretics (84%).

The Mann-Whitney Odds of the global rank primary endpoint was 0.907 (95% CI 0.72, 1.14), numerically in favour of sacubitril/valsartan (see Table 4). Sacubitril/valsartan and enalapril showed comparable clinically relevant improvements in the secondary endpoints of NYHA/ROSS class and PGIS score change compared to baseline. At week 52, the NYHA/ROSS functional class changes from baseline were: improved in 37.7% and 34.0%; unchanged in 50.6% and 56.6%; worsened in 11.7% and 9.4% of patients for sacubitril/valsartan and enalapril respectively. Similarly, the PGIS score changes from baseline were: improved in 35.5% and 34.8%; unchanged in 48.0% and 47.5%; worsened in 16.5% and 17.7% of patients for sacubitril/valsartan and enalapril respectively. NT-proBNP was substantially reduced from baseline in both treatment groups. The magnitude of NT-proBNP reduction with Entresto was similar to that observed in adult heart failure patients in PARADIGM-HF. Because sacubitril/valsartan improved outcomes and reduced NT-proBNP in PARADIGM-HF, the reductions in NT-proBNP coupled with the symptomatic and functional improvements from baseline seen in PANORAMA-HF were considered a reasonable basis to infer clinical benefits in paediatric heart failure patients. There were too few patients aged below 1 year to evaluate the efficacy of sacubitril/valsartan in this age group.

**Table 4 Treatment effect for the primary global rank endpoint in PANORAMA-HF**

	<b>Sacubitril/valsartan N=187</b>	<b>Enalapril N=188</b>	<b>Treatment effect</b>
<b>Global rank primary endpoint</b>	Probability of favourable outcome (%)*	Probability of favourable outcome (%)*	Odds** (95% CI)
	52.4	47.6	0.907 (0.72, 1.14)

\*The probability of favourable outcome or Mann-Whitney probability (MWP) for the given treatment was estimated based on percentage of wins in pairwise comparisons of global rank score between sacubitril/valsartan-treated patients versus enalapril-treated patients (each higher score counts as one win and each equal score counts as half a win).

\*\*Mann-Whitney Odds was calculated as the estimated MWP for enalapril divided by the estimated MWP for sacubitril/valsartan, with odds <1 in favour of sacubitril/valsartan and >1 in favour of enalapril.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

The valsartan contained within sacubitril/valsartan is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations; 26 mg, 51 mg, and 103 mg of valsartan in sacubitril/valsartan is equivalent to 40 mg, 80 mg and 160 mg of valsartan in other marketed tablet formulations, respectively.

### Adult population

#### Absorption

Following oral administration, sacubitril/valsartan dissociates into valsartan and the prodrug sacubitril. Sacubitril is further metabolised to the active metabolite LBQ657. These reach peak plasma concentrations in 2 hours, 1 hour, and 2 hours, respectively. The oral absolute bioavailability of sacubitril and valsartan is estimated to be more than 60% and 23%, respectively.

Following twice daily dosing of sacubitril/valsartan, steady-state levels of sacubitril, LBQ657 and valsartan are reached in three days. At steady state, sacubitril and valsartan do not accumulate significantly, while LBQ657 accumulates 1.6-fold. Administration with food has no clinically significant impact on the systemic exposures of sacubitril, LBQ657 and valsartan. Sacubitril/valsartan can be administered with or without food.

#### Distribution

Sacubitril, LBQ657 and valsartan are highly bound to plasma proteins (94-97%). Based on the comparison of plasma and CSF exposures, LBQ657 crosses the blood brain barrier to a limited extent (0.28%). The average apparent volume of distribution of valsartan and sacubitril were 75 litres to 103 litres, respectively.

### Biotransformation

Sacubitril is readily converted to LBQ657 by carboxylesterases 1b and 1c; LBQ657 is not further metabolised to a significant extent. Valsartan is minimally metabolised, as only about 20% of the dose is recovered as metabolites. A hydroxyl metabolite of valsartan has been identified in plasma at low concentrations (<10%).

Since CYP450-enzyme-mediated metabolism of sacubitril and valsartan is minimal, co-administration with medicinal products that impact CYP450 enzymes is not expected to impact the pharmacokinetics.

*In vitro* metabolism studies indicate that potential for CYP450-based drug interactions is low since there is limited metabolism of sacubitril/valsartan via CYP450 enzymes. Sacubitril/valsartan does not induce or inhibit CYP450 enzymes.

### Elimination

Following oral administration, 52-68% of sacubitril (primarily as LBQ657) and ~13% of valsartan and its metabolites are excreted in urine; 37-48% of sacubitril (primarily as LBQ657) and 86% of valsartan and its metabolites are excreted in faeces.

Sacubitril, LBQ657 and valsartan are eliminated from plasma with a mean elimination half-life ( $T_{1/2}$ ) of approximately 1.43 hours, 11.48 hours, and 9.90 hours, respectively.

### Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of sacubitril, LBQ657 and valsartan were approximately linear over a sacubitril/valsartan dose range of 24 mg sacubitril/26 mg valsartan to 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

### Special populations

#### Elderly

LBQ657 and valsartan exposure are increased in subjects over 65 years of age by 42% and 30%, respectively, compared to younger subjects.

#### Renal impairment

A correlation was observed between renal function and systemic exposure to LBQ657 in patients with mild to severe renal impairment. The exposure of LBQ657 in patients with moderate ( $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) and severe renal impairment ( $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) was 1.4-fold and 2.2-fold higher compared to patients with mild renal impairment ( $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), the largest group of patients enrolled in PARADIGM-HF. The exposure of valsartan was similar in patients with moderate and severe renal impairment compared to patients with mild renal impairment. No studies have been performed in patients undergoing dialysis. However, LBQ657 and valsartan are highly bound to plasma protein and therefore unlikely to be effectively removed by dialysis.

#### Hepatic impairment

In patients with mild to moderate hepatic impairment, the exposures of sacubitril increased by 1.5- and 3.4- fold, LBQ657 increased by 1.5- and 1.9-fold, and valsartan increased by 1.2-fold and 2.1-fold, respectively, compared to matching healthy subjects. However, in patients with mild to moderate hepatic impairment, the exposures of free concentrations of LBQ657 increased by 1.47- and 3.08-fold, respectively, and the exposures of free concentrations of valsartan increased by 1.09-fold and 2.20-fold, respectively, compared to matching healthy subjects. Sacubitril/valsartan has not been studied in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (see sections 4.3 and 4.4).

#### Effect of gender

The pharmacokinetics of sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 and valsartan) are similar between male and female subjects.

### Paediatric population

The pharmacokinetics of sacubitril/valsartan were evaluated in paediatric heart failure patients aged 1 month to <1 year and 1 year to <18 years and indicated that the pharmacokinetic profile of sacubitril/valsartan in paediatric and adult patients is similar.

### **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data (including studies with sacubitril and valsartan components and/or sacubitril/valsartan) reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and fertility.

#### Fertility, reproduction and development

Sacubitril/valsartan treatment during organogenesis resulted in increased embryofoetal lethality in rats at doses  $\geq 49$  mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/day ( $\leq 0.72$ -fold the maximum recommended human dose [MRHD] on the basis of AUC) and rabbits at doses  $\geq 4.9$  mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/day (2-fold and 0.03-fold the MRHD on the basis of valsartan and LBQ657 AUC, respectively). It is teratogenic based on a low incidence of foetal hydrocephaly, associated with maternally toxic doses, which was observed in rabbits at a sacubitril/valsartan dose of  $\geq 4.9$  mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/day. Cardiovascular abnormalities (mainly cardiomegaly) were observed in rabbit foetuses at a maternally non-toxic dose (1.46 mg sacubitril/1.54 mg valsartan/kg/day). A slight increase in two foetal skeletal variations (misshapen sternebra, sternebra bipartite ossification) was observed in rabbits at a sacubitril/valsartan dose of 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/day. The adverse embryofoetal effects of sacubitril/valsartan are attributed to the angiotensin receptor antagonist activity (see section 4.6).

Sacubitril treatment during organogenesis resulted in embryo-foetal lethality and embryo-foetal toxicity (decreased foetal body weights and skeletal malformations) in rabbits at doses associated with maternal toxicity (500 mg/kg/day; 5.7-fold the MRHD on the basis of LBQ657 AUC). A slight generalised delay in ossification was observed at doses of  $>50$  mg/kg/day. This finding is not considered adverse. No evidence of embryo-foetal toxicity or teratogenicity was observed in rats treated with sacubitril. The embryo-foetal no-observed adverse effect level (NOAEL) for sacubitril was at least 750 mg/kg/day in rats and 200 mg/kg/day in rabbits (2.2-fold the MRHD on the basis of LBQ657 AUC).

Pre- and postnatal development studies in rats conducted with sacubitril at high doses up to 750 mg/kg/day (2.2-fold the MRHD on the basis of AUC) and valsartan at doses up to 600 mg/kg/day (0.86-fold the MRHD on the basis of AUC) indicate that treatment with sacubitril/valsartan during organogenesis, gestation and lactation may affect pup development and survival.

#### Other preclinical findings

##### *Sacubitril/valsartan*

The effects of sacubitril/valsartan on amyloid- $\beta$  concentrations in CSF and brain tissue were assessed in young (2-4 years old) cynomolgus monkeys treated with sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/day) for two weeks. In this study CSF A $\beta$  clearance in cynomolgus monkeys was reduced, increasing CSF A $\beta$ 1-40, 1-42 and 1-38 levels; there was no corresponding increase in A $\beta$  levels in the brain. Increases in CSF A $\beta$ 1-40 and 1-42 were not observed in a two-week healthy volunteer study in humans (see section 5.1). Additionally, in a toxicology study in cynomolgus monkeys treated with sacubitril/valsartan at 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/day for 39 weeks, there was no evidence for the presence of amyloid plaques in the brain. Amyloid content was not, however, measured quantitatively in this study.

### Sacubitril

In juvenile rats treated with sacubitril (postnatal days 7 to 70), there was a reduction in age-related bone mass development and bone elongation at approximately 2-fold the AUC exposure to the active metabolite of sacubitril, LBQ657, based on sacubitril/valsartan paediatric clinical dose of 3.1 mg/kg twice daily. The mechanism for these findings in juvenile rats, and consequently the relevance to the human paediatric population, is unknown. A study in adult rats showed only a minimal transient inhibitory effect on bone mineral density but not on any other parameters relevant for bone growth, suggesting no relevant effect of sacubitril on bone in adult patient populations under normal conditions. However, a mild transient interference of sacubitril with the early phase of fracture healing in adults cannot be excluded. Clinical data in paediatric patients (PANORAMA-HF study) did not show evidence that sacubitril/valsartan has an impact on body weight, height, head circumference and fracture rate. Bone density was not measured in the study. However, long-term paediatric data on (bone)growth and fracture rates are not available.

### Valsartan

In juvenile rats treated with valsartan (postnatal days 7 to 70), doses as low as 1 mg/kg/day produced persistent irreversible kidney changes consisting of tubular nephropathy (sometimes accompanied by tubular epithelial necrosis) and pelvic dilatation. These kidney changes represent an expected exaggerated pharmacological effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 blockers; such effects are observed if rats are treated during the first 13 days of life. This period coincides with 36 weeks of gestation in humans, which could occasionally extend up to 44 weeks after conception in humans. Functional renal maturation is an ongoing process within the first year of life in humans. Consequently, a clinical relevance in paediatric patients less than 1 year of age cannot be excluded, while preclinical data do not indicate a safety concern for paediatric patients older than 1 year.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Tablet core

Microcrystalline cellulose  
Low-substituted hydroxypropylcellulose  
Crospovidone, type A  
Magnesium stearate  
Talc  
Silica colloidal anhydrous

#### Film coat

##### Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets

Hypromellose, substitution type 2910 (3 mPa·s)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol (4000)  
Talc  
Iron oxide red (E172)  
Iron oxide black (E172)

##### Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets

Hypromellose, substitution type 2910 (3 mPa·s)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol (4000)  
Talc  
Iron oxide red (E172)  
Iron oxide yellow (E172)

Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

Hypromellose, substitution type 2910 (3 mPa·s)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol (4000)

Talc

Iron oxide red (E172)

Iron oxide black (E172)

## **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

## **6.3 Shelf life**

3 years

## **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from moisture.

## **6.5 Nature and contents of container**

PVC/PVDC blisters.

### Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets

Pack sizes: 14, 20, 28, 56 or 196 film-coated tablets and multipacks containing 196 (7 packs of 28) film-coated tablets.

### Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets

Pack sizes: 14, 20, 28, 56, 168 or 196 film-coated tablets and multipacks containing 168 (3 packs of 56) or 196 (7 packs of 28) film-coated tablets.

### Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

Pack sizes: 14, 20, 28, 56, 168 or 196 film-coated tablets and multipacks containing 168 (3 packs of 56) or 196 (7 packs of 28) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ireland

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

### Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets

EU/1/15/1058/001  
EU/1/15/1058/008-010  
EU/1/15/1058/017-018

### Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets

EU/1/15/1058/002-004  
EU/1/15/1058/011-013  
EU/1/15/1058/019-020

### Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

EU/1/15/1058/005-007  
EU/1/15/1058/014-016  
EU/1/15/1058/021-022

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 19 November 2015  
Date of latest renewal: 25 June 2020

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entresto 6 mg/6 mg granules in capsules for opening  
Entresto 15 mg/16 mg granules in capsules for opening

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

### Entresto 6 mg/6 mg granules in capsules for opening

Each capsule contains four granules equivalent to 6.1 mg sacubitril and 6.4 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex).

### Entresto 15 mg/16 mg granules in capsules for opening

Each capsule contains ten granules equivalent to 15.18 mg sacubitril and 16.07 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex).

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Granules in capsules for opening (granules in capsule)

The granules are white to slightly yellow in colour and round, biconvex in shape and approximately 2 mm in diameter. They are provided in a hard capsule which must be opened prior to administration.

### Entresto 6 mg/6 mg granules in capsules for opening

The capsule consists of a white coloured cap, marked “04” in red and a transparent body, marked “NVR” in red. An arrow is printed on both the body and the cap.

### Entresto 15 mg/16 mg granules in capsules for opening

The capsule consists of a yellow coloured cap, marked “10” in red and a transparent body, marked “NVR” in red. An arrow is printed on both the body and the cap.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

#### Paediatric heart failure

Entresto is indicated in children and adolescents aged one year or older for treatment of symptomatic chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction (see section 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

##### General considerations

Entresto should not be co-administered with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin II receptor blocker (ARB). Due to the potential risk of angioedema when used concomitantly with an ACE inhibitor, it must not be started for at least 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy (see sections 4.3, 4.4 and 4.5).

The valsartan contained within Entresto is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations (see section 5.2).

If a dose is missed, the patient should take the next dose at the scheduled time.

#### Paediatric heart failure

Table 1 shows the recommended dose for paediatric patients. The recommended dose should be taken orally twice daily. The dose should be increased every 2-4 weeks to the target dose, as tolerated by the patient.

The lowest recommended dose is 6 mg/6 mg. Doses can be rounded up or down to the closest combination of full 6 mg/6 mg and/or 15 mg/16 mg capsules. When rounding the dose up or down during the up-titration phase, consideration should be given to ensuring progressive increase to the target dose.

For patients weighing more than 40 kg, Entresto film-coated tablets can be used.

**Table 1 Recommended dose titration**

Patient weight	To be given twice daily			
	Half the starting dose*	Starting dose	Intermediate dose	Target dose
Paediatric patients less than 40 kg	0.8 mg/kg <sup>#</sup>	1.6 mg/kg <sup>#</sup>	2.3 mg/kg <sup>#</sup>	3.1 mg/kg <sup>#</sup>
Paediatric patients at least 40 kg, less than 50 kg	0.8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Paediatric patients at least 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* Half the starting dose is recommended in patients who have not been taking an ACE inhibitor or an ARB or have been taking low doses of these medicinal products, patients who have renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) and patients who have moderate hepatic impairment (see special populations).

<sup>#</sup>0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 2.3 mg/kg and 3.1 mg/kg refer to the combined amount of sacubitril and valsartan and are to be given using granules.

In patients not currently taking an ACE inhibitor or an ARB or taking low doses of these medicinal products, half of the starting dose is recommended. For paediatric patients weighing 40 kg to less than 50 kg, a starting dose of 0.8 mg/kg twice daily (given as granules) is recommended. After initiation, the dose should be increased to the standard starting dose following the recommended dose titration in Table 1 and adjusted every 3-4 weeks.

For example, a paediatric patient weighing 25 kg who has not previously taken an ACE inhibitor should start with half the standard starting dose, which corresponds to 20 mg (25 kg × 0.8 mg/kg) twice daily, given as granules. After rounding to the closest number of full capsules, this corresponds to 2 capsules of 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan twice daily.

Treatment should not be initiated in patients with serum potassium level >5.3 mmol/l or with systolic blood pressure (SBP) <5<sup>th</sup> percentile for the age of the patient. If patients experience tolerability issues (SBP <5<sup>th</sup> percentile for the age of the patient, symptomatic hypotension, hyperkalaemia, renal dysfunction), adjustment of concomitant medicinal products, temporary down-titration or discontinuation of Entresto is recommended (see section 4.4).

### Special populations

#### *Renal impairment*

No dose adjustment is required in patients with mild (eGFR 60-90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) renal impairment.

Half of the starting dose should be considered in patients with moderate renal impairment (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). As there is very limited clinical experience in patients with severe renal impairment (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (see section 5.1), Entresto should be used with caution and half of the starting dose is recommended. In paediatric patients weighing 40 kg to less than 50 kg, a starting dose of 0.8 mg/kg twice daily is recommended. After initiation, the dose should be increased following the recommended dose titration every 2-4 weeks.

There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of Entresto is not recommended.

#### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is required when administering Entresto to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A classification).

There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) or with aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) values more than twice the upper limit of the normal range. Entresto should be used with caution in these patients and half of the starting dose is recommended (see sections 4.4 and 5.2). In paediatric patients weighing 40 kg to less than 50 kg, a starting dose of 0.8 mg/kg twice daily is recommended. After initiation, the dose should be increased following the recommended dose titration every 2-4 weeks.

Entresto is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (Child-Pugh C classification) (see section 4.3).

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Entresto in children aged below 1 year have not been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

### Method of administration

Oral use.

Entresto granules are administered by opening the capsule and sprinkling the contents onto a small amount of soft food (1 to 2 teaspoons). Food containing the granules must be consumed immediately. Patients may receive either the 6 mg/6 mg (white cap) or 15 mg/16 mg (yellow cap) capsules or both to reach the required doses (see section 6.6). The capsule must not be swallowed. The empty shells must be discarded after use and not swallowed.

### **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Concomitant use with ACE inhibitors (see sections 4.4 and 4.5). Entresto must not be administered until 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy.
- Known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy (see section 4.4).
- Hereditary or idiopathic angioedema (see section 4.4).
- Concomitant use with aliskiren-containing medicinal products in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (see sections 4.4 and 4.5).
- Severe hepatic impairment, biliary cirrhosis and cholestasis (see section 4.2).
- Second and third trimesters of pregnancy (see section 4.6).

## 4.4 Special warnings and precautions for use

### Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

- The combination of sacubitril/valsartan with an ACE inhibitor is contraindicated due to the increased risk of angioedema (see section 4.3). Sacubitril/valsartan must not be initiated until 36 hours after taking the last dose of ACE inhibitor therapy. If treatment with sacubitril/valsartan is stopped, ACE inhibitor therapy must not be initiated until 36 hours after the last dose of sacubitril/valsartan (see sections 4.2, 4.3 and 4.5).
- The combination of sacubitril/valsartan with direct renin inhibitors such as aliskiren is not recommended (see section 4.5). The combination of sacubitril/valsartan with aliskiren-containing medicinal products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (see sections 4.3 and 4.5).
- Entresto contains valsartan, and therefore should not be co-administered with another ARB containing medicinal product (see sections 4.2 and 4.5).

### Hypotension

Treatment should not be initiated unless SBP is  $\geq 100$  mmHg for adult patients or  $\geq 5^{\text{th}}$  percentile SBP for the age of the paediatric patient. Patients with SBP below these values were not studied (see section 5.1). Cases of symptomatic hypotension have been reported in adult patients treated with sacubitril/valsartan during clinical studies (see section 4.8), especially in patients  $\geq 65$  years old, patients with renal disease and patients with low SBP (<112 mmHg). When initiating therapy or during dose titration with sacubitril/valsartan, blood pressure should be monitored routinely. If hypotension occurs, temporary down-titration or discontinuation of sacubitril/valsartan is recommended (see section 4.2). Dose adjustment of diuretics, concomitant antihypertensives and treatment of other causes of hypotension (e.g. hypovolaemia) should be considered. Symptomatic hypotension is more likely to occur if the patient has been volume-depleted, e.g. by diuretic therapy, dietary salt restriction, diarrhoea or vomiting. Sodium and/or volume depletion should be corrected before starting treatment with sacubitril/valsartan, however, such corrective action must be carefully weighed against the risk of volume overload.

### Renal impairment

Evaluation of patients with heart failure should always include assessment of renal function. Patients with mild and moderate renal impairment are more at risk of developing hypotension (see section 4.2). There is very limited clinical experience in patients with severe renal impairment (estimated GFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) and these patients may be at greatest risk of hypotension (see section 4.2). There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of sacubitril/valsartan is not recommended.

### Worsening renal function

Use of sacubitril/valsartan may be associated with decreased renal function. The risk may be further increased by dehydration or concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) (see section 4.5). Down-titration should be considered in patients who develop a clinically significant decrease in renal function.

## Hyperkalaemia

Treatment should not be initiated if the serum potassium level is  $>5.4$  mmol/l in adult patients and  $>5.3$  mmol/l in paediatric patients. Use of sacubitril/valsartan may be associated with an increased risk of hyperkalaemia, although hypokalaemia may also occur (see section 4.8). Monitoring of serum potassium is recommended, especially in patients who have risk factors such as renal impairment, diabetes mellitus or hypoaldosteronism or who are on a high potassium diet or on mineralocorticoid antagonists (see section 4.2). If patients experience clinically significant hyperkalaemia adjustment of concomitant medicinal products, or temporary down-titration or discontinuation is recommended. If serum potassium level is  $>5.4$  mmol/l discontinuation should be considered.

## Angioedema

Angioedema has been reported in patients treated with sacubitril/valsartan. If angioedema occurs, sacubitril/valsartan should be immediately discontinued and appropriate therapy and monitoring should be provided until complete and sustained resolution of signs and symptoms has occurred. It must not be re-administered. In cases of confirmed angioedema where swelling has been confined to the face and lips, the condition has generally resolved without treatment, although antihistamines have been useful in relieving symptoms.

Angioedema associated with laryngeal oedema may be fatal. Where there is involvement of the tongue, glottis or larynx likely to cause airway obstruction, appropriate therapy, e.g. adrenaline solution 1 mg/1 ml (0.3-0.5 ml), and/or measures necessary to ensure a patent airway, should be promptly administered.

Patients with a prior history of angioedema were not studied. As they may be at higher risk for angioedema, caution is recommended if sacubitril/valsartan is used in these patients. Sacubitril/valsartan is contraindicated in patients with a known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy or with hereditary or idiopathic angioedema (see section 4.3).

Black patients have an increased susceptibility to develop angioedema (see section 4.8).

## Patients with renal artery stenosis

Sacubitril/valsartan may increase blood urea and serum creatinine levels in patients with bilateral or unilateral renal artery stenosis. Caution is required in patients with renal artery stenosis and monitoring of renal function is recommended.

## Patients with New York Heart Association (NYHA) functional classification IV

Caution should be exercised when initiating sacubitril/valsartan in patients with NYHA functional classification IV due to limited clinical experience in this population.

## B-type natriuretic peptide (BNP)

BNP is not a suitable biomarker of heart failure in patients treated with sacubitril/valsartan because it is a neprilysin substrate (see section 5.1).

## Patients with hepatic impairment

There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) or with AST/ALT values more than twice the upper limit of the normal range. In these patients, exposure may be increased and safety is not established. Caution is therefore recommended when using it in these patients (see section 4.2 and 5.2). Sacubitril/valsartan is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (Child-Pugh C classification) (see section 4.3).

## Psychiatric disorders

Psychiatric events such as hallucinations, paranoia and sleep disorders, in context of psychotic events, have been associated with sacubitril/valsartan use. If a patient experiences such events, discontinuation of sacubitril/valsartan treatment should be considered.

## Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 97 mg/103 mg dose, that is to say essentially 'sodium free'.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

### Interactions resulting in a contraindication

#### ACE inhibitors

The concomitant use of sacubitril/valsartan with ACE inhibitors is contraindicated, as the concomitant inhibition of neprilysin (NEP) and ACE may increase the risk of angioedema. Sacubitril/valsartan must not be started until 36 hours after taking the last dose of ACE inhibitor therapy. ACE inhibitor therapy must not be started until 36 hours after the last dose of sacubitril/valsartan (see sections 4.2 and 4.3).

#### Aliskiren

The concomitant use of sacubitril/valsartan with aliskiren-containing medicinal products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (see section 4.3). The combination of sacubitril/valsartan with direct renin inhibitors such as aliskiren is not recommended (see section 4.4). Combination of sacubitril/valsartan with aliskiren is potentially associated with a higher frequency of adverse reactions such as hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure) (see sections 4.3 and 4.4).

### Interactions resulting in concomitant use not being recommended

Sacubitril/valsartan contains valsartan, and therefore should not be co-administered with another ARB containing medicinal product (see section 4.4).

### Interactions requiring precautions

#### OATP1B1 and OATP1B3 substrates, e.g. statins

*In vitro* data indicate that sacubitril inhibits OATP1B1 and OATP1B3 transporters. Entresto may therefore increase the systemic exposure of OATP1B1 and OATP1B3 substrates such as statins. Co-administration of sacubitril/valsartan increased the C<sub>max</sub> of atorvastatin and its metabolites by up to 2-fold and AUC by up to 1.3-fold. Caution should be exercised when co-administering sacubitril/valsartan with statins. No clinically relevant interaction was observed when simvastatin and Entresto were co-administered.

#### PDE5 inhibitors including sildenafil

Addition of a single dose of sildenafil to sacubitril/valsartan at steady state in patients with hypertension was associated with a significantly greater blood pressure reduction compared to administration of sacubitril/valsartan alone. Therefore, caution should be exercised when sildenafil or another PDE5 inhibitor is initiated in patients treated with sacubitril/valsartan.

### Potassium

Concomitant use of potassium-sparing diuretics (triamterene, amiloride), mineralocorticoid antagonists (e.g. spironolactone, eplerenone), potassium supplements, salt substitutes containing potassium or other agents (such as heparin) may lead to increases in serum potassium, and to increases in serum creatinine. Monitoring of serum potassium is recommended if sacubitril/valsartan is co-administered with these agents (see section 4.4).

### Non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs), including selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors

In elderly patients, volume-depleted patients (including those on diuretic therapy), or patients with compromised renal function, concomitant use of sacubitril/valsartan and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function. Therefore, monitoring of renal function is recommended when initiating or modifying treatment in patients on sacubitril/valsartan who are taking NSAIDs concomitantly (see section 4.4).

### Lithium

Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists including sacubitril/valsartan. Therefore, this combination is not recommended. If the combination proves necessary, careful monitoring of serum lithium levels is recommended. If a diuretic is also used, the risk of lithium toxicity may be increased further.

### Furosemide

Co-administration of sacubitril/valsartan and furosemide had no effect on the pharmacokinetics of sacubitril/valsartan but reduced  $C_{max}$  and AUC of furosemide by 50% and 28%, respectively. While there was no relevant change in urine volume, the urinary excretion of sodium was reduced within 4 hours and 24 hours after co-administration. The average daily dose of furosemide was unchanged from baseline until the end of the PARADIGM-HF study in patients treated with sacubitril/valsartan.

### Nitrates, e.g. nitroglycerine

There was no interaction between sacubitril/valsartan and intravenously administered nitroglycerin with regard to blood pressure reduction. Co-administration of nitroglycerin and sacubitril/valsartan was associated with a treatment difference of 5 bpm in heart rate compared to the administration of nitroglycerine alone. A similar effect on the heart rate may occur when sacubitril/valsartan is co-administered with sublingual, oral or transdermal nitrates. In general no dose adjustment is required.

### OATP and MRP2 transporters

The active metabolite of sacubitril (LBQ657) and valsartan are OATP1B1, OATP1B3, OAT1 and OAT3 substrates; valsartan is also a MRP2 substrate. Therefore, co-administration of sacubitril/valsartan with inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (e.g. rifampicin, ciclosporin), OAT1 (e.g. tenofovir, cidofovir) or MRP2 (e.g. ritonavir) may increase the systemic exposure of LBQ657 or valsartan. Appropriate care should be exercised when initiating or ending concomitant treatment with such medicinal products.

### Metformin

Co-administration of sacubitril/valsartan with metformin reduced both  $C_{max}$  and AUC of metformin by 23%. The clinical relevance of these findings is unknown. Therefore, when initiating therapy with sacubitril/valsartan in patients receiving metformin, the clinical status of the patient should be evaluated.

### No significant interaction

No clinically meaningful interaction was observed when sacubitril/valsartan was co-administered with digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, amlodipine, omeprazole, carvedilol or a combination of levonorgestrel/ethinyl estradiol.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Pregnancy

The use of sacubitril/valsartan is not recommended during the first trimester of pregnancy and is contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy (see section 4.3).

#### Valsartan

Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however, a small increase in risk cannot be excluded. Whilst there is no controlled epidemiological data on the risk with ARBs, similar risks may exist for this class of medicinal product. Unless continued ARB therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with ARBs should be stopped immediately and, if appropriate, alternative therapy should be started. Exposure to ARBs therapy during the second and third trimesters is known to induce human foetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia).

Should exposure to ARBs have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended. Infants whose mothers have taken ARBs should be closely observed for hypotension (see section 4.3).

#### Sacubitril

There are no data from the use of sacubitril in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

#### Sacubitril/valsartan

There are no data from the use of sacubitril/valsartan in pregnant women. Animal studies with sacubitril/valsartan have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

### Breast-feeding

It is not known whether sacubitril/valsartan is excreted in human milk. The components of Entresto, sacubitril and valsartan, were excreted in the milk of lactating rats (see section 5.3). Because of the potential risk for adverse reactions in breast-fed newborns/infants, it is not recommended during breast-feeding. A decision should be made whether to abstain from breast-feeding or to discontinue Entresto while breast-feeding, taking into account the importance of sacubitril/valsartan to the mother.

### Fertility

There are no available data on the effect of sacubitril/valsartan on human fertility. No impairment of fertility was demonstrated in studies with it in male and female rats (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Sacubitril/valsartan has a minor influence on the ability to drive and use machines. When driving vehicles or operating machines it should be taken into account that occasionally dizziness or fatigue may occur.

## 4.8 Undesirable effects

### Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions in adults during treatment with sacubitril/valsartan were hypotension (17.6%), hyperkalaemia (11.6%) and renal impairment (10.1%) (see section 4.4). Angioedema was reported in patients treated with sacubitril/valsartan (0.5%) (see description of selected adverse reactions).

### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are ranked by System organ class and then by frequency with the most frequent first, using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ); very rare ( $< 1/10\ 000$ ). Within each frequency grouping, adverse reactions are ranked in order of decreasing seriousness.

**Table 2 List of adverse reactions**

<b>System organ class</b>	<b>Preferred term</b>	<b>Frequency category</b>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	Anaemia	Common
<b>Immune system disorders</b>	Hypersensitivity	Uncommon
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Hyperkalaemia*	Very common
	Hypokalaemia	Common
	Hypoglycaemia	Common
	Hyponatraemia	Uncommon
<b>Psychiatric disorders</b>	Hallucinations**	Rare
	Sleep disorders	Rare
	Paranoia	Very rare
<b>Nervous system disorders</b>	Dizziness	Common
	Headache	Common
	Syncope	Common
	Dizziness postural	Uncommon
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	Vertigo	Common
<b>Vascular disorders</b>	Hypotension*	Very common
	Orthostatic hypotension	Common
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	Cough	Common
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Diarrhoea	Common
	Nausea	Common
	Gastritis	Common
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	Pruritus	Uncommon
	Rash	Uncommon
	Angioedema*	Uncommon
<b>Renal and urinary disorders</b>	Renal impairment*	Very common
	Renal failure (renal failure, acute renal failure)	Common
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Fatigue	Common
	Asthenia	Common

\*See description of selected adverse reactions.

\*\*Including auditory and visual hallucinations

## Description of selected adverse reactions

### Angioedema

Angioedema has been reported in patients treated with sacubitril/valsartan. In PARADIGM-HF, angioedema was reported in 0.5% of patients treated with sacubitril/valsartan, compared with 0.2% of patients treated with enalapril. A higher incidence of angioedema was observed in Black patients treated with sacubitril/valsartan (2.4%) and enalapril (0.5%) (see section 4.4).

### Hyperkalaemia and serum potassium

In PARADIGM-HF, hyperkalaemia and serum potassium concentrations >5.4 mmol/l were reported in 11.6% and 19.7% of sacubitril/valsartan-treated patients and 14.0% and 21.1% of enalapril-treated patients, respectively.

### Blood pressure

In PARADIGM-HF, hypotension and clinically relevant low systolic blood pressure (<90 mmHg and decrease from baseline of >20 mmHg) were reported in 17.6% and 4.76% of sacubitril/valsartan-treated patients compared with 11.9% and 2.67% of enalapril-treated patients, respectively.

### Renal impairment

In PARADIGM-HF, renal impairment was reported in 10.1% of sacubitril/valsartan-treated patients and 11.5% of enalapril-treated patients.

### Paediatric population

In the PANORAMA-HF study, the safety of sacubitril/valsartan was assessed in a randomised, active-controlled, 52-week study of 375 paediatric heart failure (HF) patients aged 1 month to <18 years compared to enalapril. The safety profile observed in paediatric patients aged 1 month to <18 years who received treatment with sacubitril/valsartan was similar to that observed in adult patients. Safety data in patients aged 1 month to <1 year was limited.

Limited safety data are available in paediatric patients with moderate hepatic impairment or moderate to severe renal impairment.

## Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

## **4.9 Overdose**

Limited data are available with regard to overdose in humans. A single dose of 583 mg sacubitril/617 mg valsartan and multiple doses of 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 days) were studied in healthy adult volunteers and were well tolerated.

Hypotension is the most likely symptom of overdose due to the blood pressure lowering effects of sacubitril/valsartan. Symptomatic treatment should be provided.

The medicinal product is unlikely to be removed by haemodialysis due to high protein binding (see section 5.2).

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Agents acting on the renin-angiotensin system; angiotensin II receptor blockers (ARBs), other combinations, ATC code: C09DX04

#### Mechanism of action

Sacubitril/valsartan exhibits the mechanism of action of an angiotensin receptor neprilysin inhibitor by simultaneously inhibiting neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) via LBQ657, the active metabolite of the prodrug sacubitril, and by blocking the angiotensin II type-1 (AT1) receptor via valsartan. The complementary cardiovascular benefits of sacubitril/valsartan in heart failure patients are attributed to the enhancement of peptides that are degraded by neprilysin, such as natriuretic peptides (NP), by LBQ657 and the simultaneous inhibition of the effects of angiotensin II by valsartan. NPs exert their effects by activating membrane-bound guanylyl cyclase-coupled receptors, resulting in increased concentrations of the second messenger cyclic guanosine monophosphate (cGMP), which could result in vasodilation, natriuresis and diuresis, increased glomerular filtration rate and renal blood flow, inhibition of renin and aldosterone release, reduction of sympathetic activity, and anti-hypertrophic and anti-fibrotic effects.

Valsartan inhibits detrimental cardiovascular and renal effects of angiotensin II by selectively blocking the AT1 receptor, and also inhibits angiotensin II-dependent aldosterone release. This prevents sustained activation of the renin-angiotensin-aldosterone system that would result in vasoconstriction, renal sodium and fluid retention, activation of cellular growth and proliferation, and subsequent maladaptive cardiovascular remodelling.

#### Pharmacodynamic effects

The pharmacodynamic effects of sacubitril/valsartan were evaluated after single and multiple dose administrations in healthy subjects and in patients with heart failure, and are consistent with simultaneous neprilysin inhibition and RAAS blockade. In a 7-day valsartan-controlled study in patients with reduced ejection fraction (HFrEF), administration of sacubitril/valsartan resulted in an initial increase in natriuresis, increased urine cGMP, and decreased plasma levels of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) compared to valsartan. In a 21-day study in HFrEF patients, sacubitril/valsartan significantly increased urine ANP and cGMP and plasma cGMP, and decreased plasma NT-proBNP, aldosterone and endothelin-1 compared to baseline. The AT1-receptor was also blocked as evidenced by increased plasma renin activity and plasma renin concentrations. In the PARADIGM-HF study, sacubitril/valsartan decreased plasma NT-proBNP and increased plasma BNP and urine cGMP compared with enalapril. In the PANORAMA-HF study, a reduction in NT-proBNP was observed at weeks 4 and 12 for sacubitril/valsartan (40.2% and 49.8%) and enalapril (18.0% and 44.9%) compared to baseline. The NT-proBNP levels continued to decrease over the duration of the study with a reduction of 65.1% for sacubitril/valsartan and 61.6% for enalapril at week 52 compared to baseline. BNP is not a suitable biomarker of heart failure in patients treated with sacubitril/valsartan because BNP is a neprilysin substrate (see section 4.4). NT-proBNP is not a neprilysin substrate and is therefore a more suitable biomarker.

In a thorough QTc clinical study in healthy male subjects, single doses of sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan and 583 mg sacubitril/617 mg valsartan had no effect on cardiac repolarisation.

Neprilysin is one of multiple enzymes involved in the clearance of amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) from the brain and cerebrospinal fluid (CSF). Administration of sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan once daily for two weeks to healthy subjects was associated with an increase in CSF A $\beta$ 1-38 compared to placebo; there were no changes in concentrations of CSF A $\beta$ 1-40 and 1-42. The clinical relevance of this finding is not known (see section 5.3).

## Clinical efficacy and safety

The 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg and 97 mg/103 mg strengths are in some publications referred to as 50, 100 or 200 mg.

### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, the pivotal phase 3 study, was a multinational, randomised, double-blind study of 8 442 patients comparing sacubitril/valsartan to enalapril, both given to adult patients with chronic heart failure, NYHA class II-IV and reduced ejection fraction (left ventricular ejection fraction [LVEF]  $\leq 40\%$ , amended later to  $\leq 35\%$ ) in addition to other heart failure therapy. The primary endpoint was the composite of cardiovascular (CV) death or hospitalisation for heart failure (HF). Patients with SBP  $< 100$  mmHg, severe renal impairment (eGFR  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) and severe hepatic impairment were excluded at screening and therefore not prospectively studied.

Prior to study participation, patients were well treated with standard of care therapy which included ACE inhibitors/ARBs ( $> 99\%$ ), beta blockers (94%), mineralocorticoid antagonists (58%) and diuretics (82%). The median follow-up duration was 27 months and patients were treated for up to 4.3 years.

Patients were required to discontinue their existing ACE inhibitor or ARB therapy and enter a sequential single-blind run-in period during which they received treatment with enalapril 10 mg twice daily, followed by single-blind treatment with sacubitril/valsartan 100 mg twice daily, increasing to 200 mg twice daily (see section 4.8 for discontinuations during this period). They were then randomised to the double-blind period of the study, during which they received either sacubitril/valsartan 200 mg or enalapril 10 mg twice daily [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

The mean age of the population studied was 64 years of age and 19% were 75 years of age or older. At randomisation, 70% of patients were NYHA class II, 24% were class III and 0.7% were class IV. The mean LVEF was 29% and there were 963 (11.4%) patients with a baseline LVEF  $> 35\%$  and  $\leq 40\%$ .

In the sacubitril/valsartan group, 76% of patients remained on the target dose of 200 mg twice daily at the end of the study (mean daily dose of 375 mg). In the enalapril group, 75% of patients remained on the target dose of 10 mg twice daily at the end of the study (mean daily dose of 18.9 mg).

Sacubitril/valsartan was superior to enalapril, reducing the risk of cardiovascular death or heart failure hospitalisations to 21.8% compared to 26.5% for enalapril treated patients. The absolute risk reductions were 4.7% for the composite of the CV death or HF hospitalisation, 3.1% for CV death alone, and 2.8% for first HF hospitalisation alone. The relative risk reduction was 20% versus enalapril (see Table 3). This effect was observed early and was sustained throughout the duration of the study (see Figure 1). Both components contributed to the risk reduction. Sudden death accounted for 45% of cardiovascular deaths and was reduced by 20% in sacubitril/valsartan-treated patients compared to enalapril-treated patients (hazard ratio [HR] 0.80,  $p=0.0082$ ). Pump failure accounted for 26% of cardiovascular deaths and was reduced by 21% in sacubitril/valsartan-treated patients compared to enalapril-treated patients (HR 0.79,  $p=0.0338$ ).

This risk reduction was consistently observed across subgroups including: gender, age, race, geography, NYHA class (II/III), ejection fraction, renal function, history of diabetes or hypertension, prior heart failure therapy, and atrial fibrillation.

Sacubitril/valsartan improved survival with a significant reduction in all-cause mortality of 2.8% (sacubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19.8%). The relative risk reduction was 16% compared with enalapril (see Table 3).

**Table 3 Treatment effect for the primary composite endpoint, its components and all-cause mortality over a median follow-up of 27 months**

	Sacubitril/ valsartan N=4 187 <sup>#</sup> n (%)	Enalapril N=4 212 <sup>#</sup> n (%)	Hazard ratio (95% CI)	Relative risk reduction	p-value ***
Primary composite endpoint of CV death and heart failure hospitalisations*	914 (21.83)	1 117 (26.52)	0.80 (0.73, 0.87)	20%	0.0000002
<b>Individual components of the primary composite endpoint</b>					
CV death**	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71, 0.89)	20%	0.00004
First heart failure hospitalisation	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71, 0.89)	21%	0.00004
<b>Secondary endpoint</b>					
All-cause mortality	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76, 0.93)	16%	0.0005

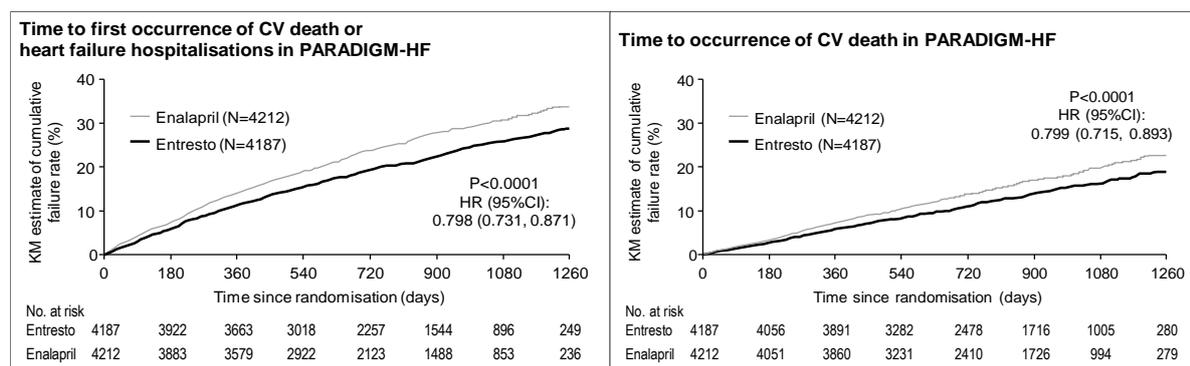
\*The primary endpoint was defined as the time to first event of CV death or hospitalisation for HF.

\*\*CV death includes all patients who died up to the cut-off date irrespective of previous hospitalisation.

\*\*\*One-sided p-value

<sup>#</sup> Full analysis set

**Figure 1 Kaplan-Meier curves for the primary composite endpoint and the CV death component**



### TITRATION

TITRATION was a 12-week safety and tolerability study in 538 patients with chronic heart failure (NYHA class II–IV) and systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction  $\leq 35\%$ ) naïve to ACE inhibitor or ARB therapy or on varying doses of ACE inhibitors or ARBs prior to study entry. Patients received a starting dose of sacubitril/valsartan of 50 mg twice daily and were up-titrated to 100 mg twice daily, then to the target dose of 200 mg twice daily, with either a 3-week or a 6-week regimen.

More patients who were naïve to previous ACE inhibitor or ARB therapy or on low-dose therapy (equivalent to <10 mg enalapril/day) were able to achieve and maintain sacubitril/valsartan 200 mg when up-titrated over 6 weeks (84.8%) versus 3 weeks (73.6%). Overall, 76% of patients achieved and maintained the target dose of sacubitril/valsartan 200 mg twice daily without any dose interruption or down-titration over 12 weeks.

## Paediatric population

### PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, a phase 3 study, was a multinational, randomised, double-blind study comparing sacubitril/valsartan and enalapril in 375 paediatric patients aged 1 month to <18 years with heart failure due to systemic left ventricular systolic dysfunction (LVEF  $\leq$ 45% or fractional shortening  $\leq$ 22.5%). The primary objective was to determine whether sacubitril/valsartan was superior to enalapril in paediatric HF patients over a 52-week treatment duration based on a global rank endpoint. The global rank primary endpoint was derived by ranking patients (worst-to-best outcome) based on clinical events such as death, initiation of mechanical life support, listing for urgent heart transplant, worsening HF, measures of functional capacity (NYHA/ROSS scores), and patient-reported HF symptoms (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Patients with systemic right ventricles or single ventricles and patients with restrictive or hypertrophic cardiomyopathy were excluded from the study. The target maintenance dose of sacubitril/valsartan was 2.3 mg/kg twice daily in paediatric patients aged 1 month to <1 year and 3.1 mg/kg twice daily in patients aged 1 to <18 years with a maximum dose of 200 mg twice daily. The target maintenance dose of enalapril was 0.15 mg/kg twice daily in paediatric patients aged 1 month to <1 year and 0.2 mg/kg twice daily in patients aged 1 to <18 years with a maximum dose of 10 mg twice daily.

In the study, 9 patients were aged 1 month to <1 year, 61 patients were aged 1 year to <2 years, 85 patients were aged 2 to <6 years and 220 patients were aged 6 to <18 years. At baseline, 15.7% of patients were NYHA/ROSS class I, 69.3% were class II, 14.4% were class III and 0.5% were class IV. The mean LVEF was 32%. The most common underlying causes of heart failure were cardiomyopathy related (63.5%). Prior to study participation, patients were treated most commonly with ACE inhibitors/ARBs (93%), beta-blockers (70%), aldosterone antagonists (70%), and diuretics (84%).

The Mann-Whitney Odds of the global rank primary endpoint was 0.907 (95% CI 0.72, 1.14), numerically in favour of sacubitril/valsartan (see Table 4). Sacubitril/valsartan and enalapril showed comparable clinically relevant improvements in the secondary endpoints of NYHA/ROSS class and PGIS score change compared to baseline. At week 52, the NYHA/ROSS functional class changes from baseline were: improved in 37.7% and 34.0%; unchanged in 50.6% and 56.6%; worsened in 11.7% and 9.4% of patients for sacubitril/valsartan and enalapril respectively. Similarly, the PGIS score changes from baseline were: improved in 35.5% and 34.8%; unchanged in 48.0% and 47.5%; worsened in 16.5% and 17.7% of patients for sacubitril/valsartan and enalapril respectively. NT-proBNP was substantially reduced from baseline in both treatment groups. The magnitude of NT-proBNP reduction with Entresto was similar to that observed in adult heart failure patients in PARADIGM-HF. Because sacubitril/valsartan improved outcomes and reduced NT-proBNP in PARADIGM-HF, the reductions in NT-proBNP coupled with the symptomatic and functional improvements from baseline seen in PANORAMA-HF were considered a reasonable basis to infer clinical benefits in paediatric heart failure patients. There were too few patients aged below 1 year to evaluate the efficacy of sacubitril/valsartan in this age group.

**Table 4 Treatment effect for the primary global rank endpoint in PANORAMA-HF**

	<b>Sacubitril/valsartan N=187</b>	<b>Enalapril N=188</b>	<b>Treatment effect</b>
<b>Global rank primary endpoint</b>	Probability of favourable outcome (%)*	Probability of favourable outcome (%)*	Odds** (95% CI)
	52.4	47.6	0.907 (0.72, 1.14)

\*The probability of favourable outcome or Mann-Whitney probability (MWP) for the given treatment was estimated based on percentage of wins in pairwise comparisons of global rank score between sacubitril/valsartan-treated patients versus enalapril-treated patients (each higher score counts as one win and each equal score counts as half a win).

\*\*Mann-Whitney Odds was calculated as the estimated MWP for enalapril divided by the estimated MWP for sacubitril/valsartan, with odds <1 in favour of sacubitril/valsartan and >1 in favour of enalapril.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

The valsartan contained within sacubitril/valsartan is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations; 26 mg, 51 mg, and 103 mg of valsartan in sacubitril/valsartan is equivalent to 40 mg, 80 mg and 160 mg of valsartan in other marketed tablet formulations, respectively.

### Paediatric population

The pharmacokinetics of sacubitril/valsartan were evaluated in paediatric heart failure patients aged 1 month to <1 year and 1 year to <18 years and indicated that the pharmacokinetic profile of sacubitril/valsartan in paediatric and adult patients is similar.

### Adult population

#### Absorption

Following oral administration, sacubitril/valsartan dissociates into valsartan and the prodrug sacubitril. Sacubitril is further metabolised to the active metabolite LBQ657. These reach peak plasma concentrations in 2 hours, 1 hour, and 2 hours, respectively. The oral absolute bioavailability of sacubitril and valsartan is estimated to be more than 60% and 23%, respectively.

Following twice daily dosing of sacubitril/valsartan, steady-state levels of sacubitril, LBQ657 and valsartan are reached in three days. At steady state, sacubitril and valsartan do not accumulate significantly, while LBQ657 accumulates 1.6-fold. Administration with food has no clinically significant impact on the systemic exposures of sacubitril, LBQ657 and valsartan. Sacubitril/valsartan can be administered with or without food.

#### Distribution

Sacubitril, LBQ657 and valsartan are highly bound to plasma proteins (94-97%). Based on the comparison of plasma and CSF exposures, LBQ657 crosses the blood brain barrier to a limited extent (0.28%). The average apparent volume of distribution of valsartan and sacubitril were 75 litres to 103 litres, respectively.

#### Biotransformation

Sacubitril is readily converted to LBQ657 by carboxylesterases 1b and 1c; LBQ657 is not further metabolised to a significant extent. Valsartan is minimally metabolised, as only about 20% of the dose is recovered as metabolites. A hydroxyl metabolite of valsartan has been identified in plasma at low concentrations (<10%).

Since CYP450-enzyme-mediated metabolism of sacubitril and valsartan is minimal, co-administration with medicinal products that impact CYP450 enzymes is not expected to impact the pharmacokinetics.

*In vitro* metabolism studies indicate that potential for CYP450-based drug interactions is low since there is limited metabolism of sacubitril/valsartan via CYP450 enzymes. Sacubitril/valsartan does not induce or inhibit CYP450 enzymes.

#### Elimination

Following oral administration, 52-68% of sacubitril (primarily as LBQ657) and ~13% of valsartan and its metabolites are excreted in urine; 37-48% of sacubitril (primarily as LBQ657) and 86% of valsartan and its metabolites are excreted in faeces.

Sacubitril, LBQ657 and valsartan are eliminated from plasma with a mean elimination half-life ( $T_{1/2}$ ) of approximately 1.43 hours, 11.48 hours, and 9.90 hours, respectively.

### Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of sacubitril, LBQ657 and valsartan were approximately linear over a sacubitril/valsartan dose range of 24 mg sacubitril/26 mg valsartan to 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

### Special populations

#### Renal impairment

A correlation was observed between renal function and systemic exposure to LBQ657 in patients with mild to severe renal impairment. The exposure of LBQ657 in patients with moderate ( $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) and severe renal impairment ( $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) was 1.4-fold and 2.2-fold higher compared to patients with mild renal impairment ( $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), the largest group of patients enrolled in PARADIGM-HF. The exposure of valsartan was similar in patients with moderate and severe renal impairment compared to patients with mild renal impairment. No studies have been performed in patients undergoing dialysis. However, LBQ657 and valsartan are highly bound to plasma protein and therefore unlikely to be effectively removed by dialysis.

#### Hepatic impairment

In patients with mild to moderate hepatic impairment, the exposures of sacubitril increased by 1.5- and 3.4- fold, LBQ657 increased by 1.5- and 1.9-fold, and valsartan increased by 1.2-fold and 2.1-fold, respectively, compared to matching healthy subjects. However, in patients with mild to moderate hepatic impairment, the exposures of free concentrations of LBQ657 increased by 1.47- and 3.08-fold, respectively, and the exposures of free concentrations of valsartan increased by 1.09-fold and 2.20-fold, respectively, compared to matching healthy subjects. Sacubitril/valsartan has not been studied in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (see sections 4.3 and 4.4).

#### Effect of gender

The pharmacokinetics of sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 and valsartan) are similar between male and female subjects.

## **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data (including studies with sacubitril and valsartan components and/or sacubitril/valsartan) reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and fertility.

### Fertility, reproduction and development

Sacubitril/valsartan treatment during organogenesis resulted in increased embryofoetal lethality in rats at doses  $\geq 49 \text{ mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/day}$  ( $\leq 0.72$ -fold the maximum recommended human dose [MRHD] on the basis of AUC) and rabbits at doses  $\geq 4.9 \text{ mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/day}$  (2-fold and 0.03-fold the MRHD on the basis of valsartan and LBQ657 AUC, respectively). It is teratogenic based on a low incidence of foetal hydrocephaly, associated with maternally toxic doses, which was observed in rabbits at a sacubitril/valsartan dose of  $\geq 4.9 \text{ mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/day}$ . Cardiovascular abnormalities (mainly cardiomegaly) were observed in rabbit foetuses at a maternally non-toxic dose ( $1.46 \text{ mg sacubitril/1.54 mg valsartan/kg/day}$ ). A slight increase in two foetal skeletal variations (misshapen sternebra, sternebra bipartite ossification) was observed in rabbits at a sacubitril/valsartan dose of  $4.9 \text{ mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/day}$ . The adverse embryofoetal effects of sacubitril/valsartan are attributed to the angiotensin receptor antagonist activity (see section 4.6).

Sacubitril treatment during organogenesis resulted in embryo-foetal lethality and embryo-foetal toxicity (decreased foetal body weights and skeletal malformations) in rabbits at doses associated with maternal toxicity (500 mg/kg/day; 5.7-fold the MRHD on the basis of LBQ657 AUC). A slight generalised delay in ossification was observed at doses of >50 mg/kg/day. This finding is not considered adverse. No evidence of embryo-foetal toxicity or teratogenicity was observed in rats treated with sacubitril. The embryo-foetal no-observed adverse effect level (NOAEL) for sacubitril was at least 750 mg/kg/day in rats and 200 mg/kg/day in rabbits (2.2-fold the MRHD on the basis of LBQ657 AUC).

Pre- and postnatal development studies in rats conducted with sacubitril at high doses up to 750 mg/kg/day (2.2-fold the MRHD on the basis of AUC) and valsartan at doses up to 600 mg/kg/day (0.86-fold the MRHD on the basis of AUC) indicate that treatment with sacubitril/valsartan during organogenesis, gestation and lactation may affect pup development and survival.

### Other preclinical findings

#### *Sacubitril/valsartan*

The effects of sacubitril/valsartan on amyloid- $\beta$  concentrations in CSF and brain tissue were assessed in young (2-4 years old) cynomolgus monkeys treated with sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/day) for two weeks. In this study CSF A $\beta$  clearance in cynomolgus monkeys was reduced, increasing CSF A $\beta$ 1-40, 1-42 and 1-38 levels; there was no corresponding increase in A $\beta$  levels in the brain. Increases in CSF A $\beta$ 1-40 and 1-42 were not observed in a two-week healthy volunteer study in humans (see section 5.1). Additionally, in a toxicology study in cynomolgus monkeys treated with sacubitril/valsartan at 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/day for 39 weeks, there was no evidence for the presence of amyloid plaques in the brain. Amyloid content was not, however, measured quantitatively in this study.

#### *Sacubitril*

In juvenile rats treated with sacubitril (postnatal days 7 to 70), there was a reduction in age-related bone mass development and bone elongation at approximately 2-fold the AUC exposure to the active metabolite of sacubitril, LBQ657, based on sacubitril/valsartan paediatric clinical dose of 3.1 mg/kg twice daily. The mechanism for these findings in juvenile rats, and consequently the relevance to the human paediatric population, unknown. A study in adult rats showed only a minimal transient inhibitory effect on bone mineral density but not on any other parameters relevant for bone growth, suggesting no relevant effect of sacubitril on bone in adult patient populations under normal conditions. However, a mild transient interference of sacubitril with the early phase of fracture healing in adults cannot be excluded. Clinical data in paediatric patients (PANORAMA-HF study) did not show evidence that sacubitril/valsartan has an impact on body weight, height, head circumference and fracture rate. Bone density was not measured in the study. However, long-term paediatric data on (bone)growth and fracture rates are not available.

#### *Valsartan*

In juvenile rats treated with valsartan (postnatal days 7 to 70), doses as low as 1 mg/kg/day produced persistent irreversible kidney changes consisting of tubular nephropathy (sometimes accompanied by tubular epithelial necrosis) and pelvic dilatation. These kidney changes represent an expected exaggerated pharmacological effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 blockers; such effects are observed if rats are treated during the first 13 days of life. This period coincides with 36 weeks of gestation in humans, which could occasionally extend up to 44 weeks after conception in humans. Functional renal maturation is an ongoing process within the first year of life in humans. Consequently, a clinical relevance in paediatric patients less than 1 year of age cannot be excluded, while preclinical data do not indicate a safety concern for paediatric patients older than 1 year.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Granule core

Microcrystalline cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesium stearate  
Silica colloidal anhydrous  
Talc

#### Film coat

Basic butylated methacrylate copolymer  
Talc  
Stearic acid  
Sodium laurilsulfate

#### Capsule shell component

##### *Entresto 6 mg/6 mg granules in capsules for opening*

Hypromellose  
Titanium dioxide (E171)

##### *Entresto 15 mg/16 mg granules in capsules for opening*

Hypromellose  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide, yellow (E172)

#### Printing ink

Shellac  
Propylene glycol  
Iron oxide, red (E172)  
Ammonia solution (concentrated)  
Potassium hydroxide

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

2 years

### **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from moisture.

## **6.5 Nature and contents of container**

PA/Alu/PVC blisters

Entresto 6 mg/6 mg granules in capsules for opening

Pack size: 60 capsules

Entresto 15 mg/16 mg granules in capsules for opening

Pack size: 60 capsules

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Use in the paediatric population

Patients and caregivers must be instructed to open the capsule(s) carefully to avoid spillage or dispersion of the capsule contents into the air. It is recommended to hold the capsule upright with the coloured cap on top and to pull the cap away from the body of the capsule.

The contents of the capsule must be sprinkled onto 1 to 2 teaspoons of soft food in a small container.

Food containing the granules must be consumed immediately.

The empty capsule shells must be discarded immediately.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ireland

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

Entresto 6 mg/6 mg granules in capsules for opening

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granules in capsules for opening

EU/1/15/1058/024

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 19 November 2015

Date of latest renewal: 25 June 2020

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## EU 共通の添付文書（2023 年 5 月改訂）の和訳概要

4.1 項～4.9 項の和訳を以下に示す。

### 4.1 効能・効果

#### 成人心不全

Entresto は、駆出率の低下を伴う症候性の慢性心不全の成人患者を治療する際に使用する（第 5.1 項を参照）。

#### 小児心不全

Entresto は、左室収縮機能障害を伴う症候性の慢性心不全の 1 歳以上の小児及び青年患者を治療する際に使用する（第 5.1 項を参照）。

### 4.2 用法・用量

#### 用量

#### 一般的注意事項

Entresto を ACE 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）と併用投与すべきではない。ACE 阻害薬と併用すると血管浮腫が発現するおそれがあることから、ACE 阻害薬の投与を中止してから 36 時間以上が経過するまでは、Entresto の投与を開始してはならない（第 4.3 項、第 4.4 項、第 4.5 項を参照）。

Entresto に含有されているバルサルタンは、市販されている他の錠剤製剤に含まれているバルサルタンよりもバイオアベイラビリティが高い（第 5.2 項を参照）。

飲み忘れた場合は、予定されている時間に次の服用を行うよう患者に指示する。

#### 成人心不全

Entresto の推奨開始用量は、後述の状況を除き、49 mg/51 mg 錠 1 錠の 1 日 2 回服用である。忍容性が良好であれば、2～4 週間後に用量を 2 倍にして、目標用量である 97 mg/103 mg 錠 1 錠の 1 日 2 回服用とする（第 5.1 項を参照）。

忍容性上の問題（収縮期血圧が 95 mmHg 以下、症候性低血圧、高カリウム血症、腎機能障害）が認められた場合は、併用薬を調節するか、Entresto の用量を一時的に減量するか、Entresto の投与を中止するのが望ましい（第 4.4 項を参照）。

PARADIGM-HF 試験において、ACE 阻害薬又は他の ARB の代わりに Entresto をその他の心不全治療の併用下で投与した（第 5.1 項を参照）。ACE 阻害薬も ARB も服用中でない患者、またこれらの医薬品を低用量で服用中の患者における使用経験は限定的であることから、これらの患者では、開始用量を 24 mg/26 mg 1 日 2 回とし、用量をゆっくと増量する（3～4 週ごとに 2 倍にする）のが望ましい（第 5.1 項の「Titration」を参照）。

血清カリウム値が 5.4 mmol/L を超える患者、収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者では、治療を開始すべきではない（第 4.4 項を参照）。収縮期血圧が 100 mmHg～110 mmHg の患者では、24 mg/26 mg 1 日 2 回の開始用量を検討すること。

### 小児心不全

Entresto の小児患者に対する推奨用量を表 1 に示す。推奨用量を 1 日 2 回服用する。忍容性が良好であれば、2～4 週間ごとに目標用量まで増量する。

Entresto の錠剤は体重 40 kg 未満の小児には適していない。これらの患者には granules が使用可能である。

**表 1 推奨される用量漸増**

患者体重	1 日 2 回投与			
	開始用量の半量*	開始用量	中間用量	目標用量
体重 40 kg 未満の小児患者	0.8 mg/kg <sup>#</sup>	1.6 mg/kg <sup>#</sup>	2.3 mg/kg <sup>#</sup>	3.1 mg/kg <sup>#</sup>
体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児患者	0.8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
体重 50 kg 以上の小児患者	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* ACE 阻害薬又は ARB を服用していない患者、これらの医薬品を低用量で服用している患者、腎機能障害を有する患者 [推算糸球体濾過量 (eGFR) が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満] 及び中等度の肝機能障害を有する患者 (特別な集団を参照) では、開始用量の半量が推奨される。

<sup>#</sup>0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 2.3 mg/kg 及び 3.1 mg/kg はサクビトリルとバルサルタンの合計量であり、granules で投与する。

現在 ACE 阻害薬又は ARB を服用していないか、これらの医薬品を低用量で服用している患者では、開始用量の半量が推奨される。体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児患者には、開始用量として 0.8 mg/kg を 1 日 2 回 (granules で投与) が推奨される。開始後は、表 1 に従い標準的開始用量に増量し、3～4 週間ごとに用量を調節する。

例えば、ACE 阻害薬の投与歴がない体重 25 kg の小児患者には、標準開始用量の半量、すなわち 20 mg (25 kg x 0.8 mg/kg) を 1 日 2 回 (granules で) 投与する。四捨五入して最も近い数のカプセル数にすると、Entresto 6 mg/6 mg を 2 カプセル 1 日 2 回投与することに相当する。

血清カリウム値が 5.3 mmol/L を超える患者、収縮期血圧が患者の該当年齢における 5th パーセンタイル値未満の患者では、治療を開始すべきではない。患者に忍容性の問題 (収縮期血圧が患者の年齢における 5th パーセンタイル値未満、症候性低血圧、高カリウム血症、腎機能障害) が認められた場合は、併用薬を調節するか、Entresto の用量を一時的に減量するか、Entresto の投与を中止するのが望ましい (第 4.4 項を参照)。

### 特別な集団

#### 高齢患者

用量は高齢患者の腎機能に合わせる。

#### 腎機能障害を有する患者

軽度の腎機能障害を有する患者 [推算糸球体濾過量 (eGFR) が 60～90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の患者] では、用量を調節する必要はない。

中等度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30～60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の患者）では、開始用量の半量を検討すること。重度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者）における臨床使用経験は極めて限定的であることから（第 5.1 項を参照）、Entresto は慎重に投与し、開始用量は半量にすることが望ましい。体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児患者には、開始用量として 0.8 mg/kg を 1 日 2 回（granules で投与）が推奨される。開始後は、推奨される用量漸増に従い 2～4 週間ごとに用量を増量する。

末期腎疾患を有する患者については使用経験がないため、Entresto を使用しないのが望ましい。

#### *肝機能障害を有する患者*

軽度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス A の患者）では、用量を調節する必要はない。

中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス B の患者）、AST/ALT 値が正常値上限の 2 倍を超える患者における臨床使用経験は限定的である。これらの患者では、Entresto を慎重に投与し、開始用量は半量にすることが望ましい（第 4.4 項、第 5.2 項を参照）。体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児患者には、開始用量として 0.8 mg/kg を 1 日 2 回（granules で投与）が推奨される。開始後は、推奨される用量漸増に従い 2～4 週間ごとに用量を増量する。

Entresto は、重度の肝機能障害、胆汁性肝硬変、又は胆汁うっ滞を有する患者（Child-Pugh 分類クラス C の患者）では禁忌である（第 4.3 項を参照）。

#### *小児患者*

1 歳未満の小児患者における Entresto の安全性及び有効性は確立されていない。現在得られているデータを第 5.1 項に記載するが、推奨用量は設定できない。

#### 用法

経口投与。

Entresto は食前・食後に関係なく投与できる（第 5.2 項を参照）。錠剤はコップ 1 杯の水で飲み込む。錠剤の分割又は粉砕は推奨されない。

### **4.3 禁忌**

- 有効成分又は第 6.1 項に一覧表示されている添加剤のいずれかに対する過敏症。
- ACE 阻害薬との併用（第 4.4 項、第 4.5 項を参照）。ACE 阻害薬の投与を中止してから 36 時間が経過するまでは、Entresto を投与してはならない。
- 過去に投与された ACE 阻害薬又は ARB と関連のある血管浮腫が発現したことが判明している場合（第 4.4 項を参照）。

- 遺伝性又は特発性血管浮腫（第 4.4 項を参照）。
- 糖尿病に罹患している患者，腎機能障害を有する患者（eGFR が 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者）におけるアリスキレンを含有する医薬品との併用（第 4.4 項，第 4.5 項を参照）。
- 重度の肝機能障害，胆汁性肝硬変，胆汁うっ滞（第 4.2 項を参照）。
- 妊娠中期及び後期（第 4.6 項を参照）。

#### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

##### レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) の二重阻害

- 血管浮腫の発現リスクが高まるため，Entresto と ACE 阻害薬の併用は禁忌である（第 4.3 項を参照）。ACE 阻害薬の最終投与から 36 時間が経過するまでは，Entresto の投与を開始してはならない。同様に，Entresto の投与を中止した場合は，Entresto の最終投与から 36 時間が経過するまでは，ACE 阻害薬の投与を開始してはならない（第 4.2 項，第 4.3 項，第 4.5 項を参照）。
- Entresto をアリスキレン等の直接レニン阻害薬と併用するのは望ましくない（第 4.5 項を参照）。糖尿病に罹患している患者，腎機能障害を有する患者（eGFR が 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者）では，アリスキレンを含有する医薬品と Entresto の併用は禁忌である（第 4.3 項，第 4.5 項を参照）。
- Entresto はバルサルタンを含有しているため，ARB を含有する別の製品と併用すべきではない（第 4.2 項，第 4.5 項を参照）。

##### 低血圧

収縮期血圧が 100 mmHg 以上の成人患者，収縮期血圧が該当年齢における 5th パーセントイル値以上の小児患者を除き，治療を開始すべきではない。収縮期血圧が上記の値より低い患者については，検討を行っていない（第 5.1 項を参照）。臨床試験で Entresto を投与された患者，特に 65 歳以上の患者，腎疾患を有する患者，収縮期血圧が低値（112 mmHg 未満）の患者において，症候性低血圧が報告されている（第 4.8 項を参照）。Entresto の投与を開始する際，又は Entresto の用量漸増中は，血圧を定期的に確認すること。低血圧が生じた場合は，Entresto の用量を一時的に減量するか，Entresto の投与を中止するのが望ましい（第 4.2 項を参照）。利尿薬，併用している降圧薬の用量調節，並びに低血圧の他の原因（血液量減少症等）の治療を検討すること。症候性低血圧は，利尿薬，ナトリウム制限食，下痢，又は嘔吐等により患者の体液量が減少している場合に発現する可能性が高い。ナトリウム欠乏及び体液量減少は Entresto の投与開始前に是正すべきであるが，このような是正措置は体液量過剰のリスクを考慮しながら慎重に判断すること。

##### 腎機能障害

心不全患者の評価には必ず、腎機能の評価を含めること。軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者は低血圧を発現するリスクがより高い（第 4.2 項を参照）。重度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者）における臨床使用経験は極めて限定的であり、これらの患者は低血圧の発現リスクが最も高いと考えられる（第 4.2 項を参照）。末期腎疾患を有する患者については使用経験がないため、Entresto を使用しないのが望ましい。

#### 腎機能の悪化

Entresto の使用に伴い、腎機能が低下するおそれがある。このリスクは、脱水や非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）の併用によってさらに増大する可能性がある（第 4.5 項を参照）。臨床的に重要な腎機能低下を発現した患者では、Entresto の減量を検討すること。

#### 高カリウム血症

血清カリウム値が 5.4 mmol/L を超える成人患者及び 5.3 mmol/L を超える小児患者では、治療を開始すべきではない。Entresto の使用に伴い、高カリウム血症の発現リスクが増大するおそれがあるが、低カリウム血症が発現するおそれもある（第 4.8 項を参照）。腎機能障害や糖尿病、低アルドステロン症等のリスク因子を有する患者、カリウム含有量が高い食事を摂取している患者、鉍質コルチコイド受容体拮抗薬を服用中の患者では特に、血清カリウムを確認するのが望ましい（第 4.2 項を参照）。臨床的に重要な高カリウム血症が発現した場合は、併用薬を調節するか、Entresto の用量を一時的に減量するか、Entresto の投与を中止するのが望ましい。血清カリウム値が 5.4 mmol/L を超える場合は投与中止を検討すること。

#### 血管浮腫

Entresto を投与された患者において、血管浮腫が報告されている。血管浮腫が発現した場合は Entresto の投与を直ちに中止し、徴候及び症状が完全に回復し、回復した状態が維持されるまでは、適切な治療と経過観察を行うこと。その後に Entresto を再投与してはならない。腫脹が顔と口唇に限定されている確定的な血管浮腫が発現した場合、血管浮腫は処置を必要とすることなく概ね回復しているが、症状緩和に抗ヒスタミン薬が有用であることが示されている。

喉頭浮腫を伴う血管浮腫は死に至る場合がある。気道閉塞を引き起こす可能性が高い影響が舌、声門、又は喉頭に認められる場合は、アドレナリン 1 mg/mL 溶液（0.3～0.5 mL）等の適切な治療に加え、患者の気道確保に必要な処置を直ちに実施すること。

血管浮腫の既往歴を有する患者については、検討を行っていない。これらの患者は血管浮腫の発現リスクがより高いと考えられるため、Entresto をこれらの患者に使用する場合は注意を払うのが望ましい。Entresto は、過去に投与された ACE 阻害薬又は ARB と関連のあ

る血管浮腫を発現したことが判明している患者、遺伝性又は特発性血管浮腫を有する患者では禁忌である（第 4.3 項を参照）。

黒人患者は血管浮腫をより発現しやすい（第 4.8 項を参照）。

#### 腎動脈狭窄を有する患者

Entresto は、両側又は片側腎動脈狭窄を有する患者において、血中尿素値及び血清クレアチニン値を増加させるおそれがある。腎動脈狭窄を有する患者では注意が必要であり、腎機能を確認するのが望ましい。

#### NYHA 心機能分類 IV の患者

NYHA 心機能分類 IV の患者で Entresto の投与を開始する際は、この患者集団における臨床使用経験は限定的であるため注意が必要である。

#### B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP)

BNP はネプリライシンの基質であることから、Entresto を投与する患者における心不全の適切なバイオマーカーではない（第 5.1 項を参照）。

#### 肝機能障害を有する患者

中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス B の患者）、AST/ALT 値が正常値上限の 2 倍を超える患者における臨床使用経験は限定的である。これらの患者では、曝露量が増加するおそれがあり、安全性は確立されていない。このため、Entresto をこれらの患者に使用する際は注意を払うのが望ましい（第 4.2 項、第 5.2 項を参照）。Entresto は、重度の肝機能障害、胆汁性肝硬変、又は胆汁うっ滞を有する患者（Child-Pugh 分類クラス C の患者）では禁忌である（第 4.3 項を参照）。

#### 精神障害

Entresto の使用に伴い、精神病性事象と関連した幻覚、妄想及び睡眠障害などの精神事象が認められた。このような事象が発現した場合は Entresto の投与中止を検討すること。

#### ナトリウム

Entresto の用量 97 mg/103 mg あたりのナトリウム含有量は 1 mmol (23 mg) 未満であり、事実上「ナトリウムフリー」である。

## **4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用**

### 併用禁忌となる相互作用

#### *ACE 阻害薬*

ネプリライシン (NEP) と ACE が同時に阻害されると血管浮腫の発現リスクが増大するおそれがあるため、Entresto と ACE 阻害薬の併用は禁忌である。ACE 阻害薬の最終投与から 36 時間が経過するまでは、Entresto の投与を開始してはならない。同様に、Entresto の最終投与から 36 時間が経過するまでは、ACE 阻害薬の投与を開始してはならない (第 4.2 項、第 4.3 項を参照)。

#### アリスキレン

糖尿病に罹患している患者、腎機能障害を有する患者 (eGFR が 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者) では、アリスキレンを含有する医薬品と Entresto の併用は禁忌である (第 4.3 項を参照)。Entresto をアリスキレン等の直接レニン阻害薬と併用するのは望ましくない (第 4.4 項を参照)。Entresto をアリスキレンと併用すると、低血圧や高カリウム血症、腎機能低下 (急性腎不全を含む) といった有害事象の発現頻度が増加する可能性がある (第 4.3 項、第 4.4 項を参照)。

#### 併用が推奨できない相互作用

Entresto はバルサルタンを含有しているため、ARB を含有する別の製品と併用すべきではない (第 4.4 項を参照)。

#### 注意を要する相互作用

##### *OATP1B1* 及び *OATP1B3* の基質となるスタチン類等の薬剤

*In vitro* データから、サクビトリルは *OATP1B1* トランスポーター及び *OATP1B3* トランスポーターを阻害することが示唆されている。このため Entresto は、*OATP1B1* 及び *OATP1B3* の基質となるスタチン類等の薬剤の全身曝露量を増加させるおそれがある。Entresto の併用により、アトルバスタチン及びその代謝物の  $C_{max}$  が最大で 2 倍、AUC が最大で 1.3 倍に増加した。Entresto をスタチン類と併用投与する際は注意が必要である。シンバスタチンと Entresto を併用投与した際、臨床的に問題となる薬物間相互作用は認められなかった。

##### シルデナフィル等の *PDE5* 阻害薬

高血圧患者において、定常状態の Entresto にシルデナフィルの単回投与を追加したところ、血圧低下量が Entresto の単独投与時よりも著明に大きかった。このため、Entresto の投与を受けている患者でシルデナフィル等の *PDE5* 阻害薬の投与を開始する際は注意が必要である。

#### カリウム

カリウム保持性利尿薬 (トリアムテレン, amiloride), 鉍質コルチコイド受容体拮抗薬 (スピロノラクトン, エプレレノン等), カリウム補助剤, カリウムを含有する代用塩, その他の薬剤 (ヘパリン等) を併用すると、血清カリウム及び血清クレアチニンが増加す

るおそれがある。Entresto をこれらの薬剤と併用投与する場合は、血清カリウムを確認するのが望ましい（第 4.4 項を参照）。

*非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) [選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬を含む]*

高齢患者、体液量が減少している患者（利尿薬を使用中の患者を含む）、腎機能障害を有する患者において、Entresto と NSAID を併用すると腎機能の悪化リスクが増大するおそれがある。このため、Entresto と NSAID を併用中の患者で治療を開始又は変更する際は腎機能を確認するのが望ましい（第 4.4 項を参照）。

#### リチウム

リチウムと ACE 阻害薬又は Entresto を含む ARB の併用投与中に、可逆性の血清リチウム値増加及び毒性が報告されている。このため、これらの併用は望ましくない。Entresto とリチウムの併用が必要と判断された場合は、血清リチウム値を注意深く確認するのが望ましい。利尿薬も使用する場合は、リチウム毒性のリスクがさらに増大するおそれがある。

#### フロセミド

Entresto とフロセミドを併用投与したところ、Entresto の薬物動態に影響はみられなかったが、フロセミドの  $C_{max}$  及び AUC がそれぞれ 50%、28%減少した。尿量に問題となる変化は認められなかったが、併用投与から 4 時間以内及び 24 時間以内のナトリウムの尿中排泄量が減少した。Entresto を投与された患者において、ベースラインから PARADIGM-HF 試験の終了まで、フロセミドの平均 1 日投与量に変化はなかった。

#### 硝酸塩 (ニトログリセリン等)

Entresto とニトログリセリン静注薬との間に血圧低下の点で薬物間相互作用は認められなかった。ニトログリセリンと Entresto を併用投与したところ、ニトログリセリンの単独投与時と比較して、心拍数に 5 bpm の差が認められた。Entresto を硝酸塩の舌下薬、経口薬、又は経皮薬と併用投与すると、心拍数に同様の影響が生じるおそれがある。通常、用量を調節する必要はない。

#### OATP トランスポーター及びMRP2 トランスポーター

サクビトリルの活性代謝物 (LBQ657) 及びバルサルタンは OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 の基質であり、バルサルタンは MRP2 の基質でもある。このため、OATP1B1, OATP1B3, OAT3 の阻害薬 (リファンピシン, シクロスポリン等), OAT1 の阻害薬 (テノホビル, cidofovir 等), 又は MRP2 の阻害薬 (リトナビル等) を Entresto と併用投与すると、LBQ657 又はバルサルタンの全身曝露量が増加するおそれがある。このような医薬品との併用投与を開始又は終了する際は、適切な処置を行うこと。

#### メトホルミン

Entresto をメトホルミンと併用投与したところ、メトホルミンの  $C_{max}$  及び AUC がともに 23%減少した。これらの所見の臨床的重要性は不明である。このため、メトホルミンを使用している患者で Entresto の投与を開始する際は患者の臨床状態を評価すること。

#### 問題となる相互作用なし

Entresto をジゴキシン、ワルファリン、ヒドロクロチアジド、アムロジピン、オメプラゾール、カルベジロール、又はレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合剤と併用投与した際、臨床的に意義のある薬物間相互作用は認められなかった。

## 4.6 受胎能, 妊娠, 授乳

### 妊娠

Entresto を妊娠初期に使用するの望ましくなく、妊娠中期及び後期に使用するの禁忌である（第 4.3 項を参照）。

### バルサルタン

妊娠初期に ACE 阻害薬に曝露したときの催奇形性リスクに関する疫学研究の結果は確定的なものではない。しなしながら、リスクの若干の増加を否定することはできない。ARB に伴うリスクに関する対照が設定された疫学データは存在しないが、この薬効群に属する医薬品に同様のリスクが存在する可能性がある。妊娠を計画している患者では、ARB の継続的な投与が必要不可欠と考えられる場合を除き、妊婦に使用したときの安全性プロファイルが確立されている別の降圧薬に切り替えること。妊娠の診断が下された場合は ARB の投与を直ちに中止し、適切であれば代替治療を開始すること。妊娠中期及び後期に ARB に曝露すると、胎児毒性（腎機能低下、羊水過少、頭蓋骨骨化遅延）及び新生児毒性（腎不全、低血圧、高カリウム血症）が誘発されることが判明している。

妊娠中期以降に ARB に曝露した場合は、超音波検査により腎機能及び頭蓋骨を確認するのが望ましい。母親が ARB を服用したことのある乳児は、低血圧について綿密に経過観察すること（第 4.3 項を参照）。

### サクビトリル

サクビトリルを妊婦に使用したときのデータは入手されていない。動物を用いた試験から生殖毒性が示されている（第 5.3 項を参照）。

### Entresto

Entresto を妊婦に使用したときのデータは入手されていない。動物を用いた Entresto の試験から生殖毒性が示されている（第 5.3 項を参照）。

#### 授乳

Entresto がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。Entresto 含有成分のサクビト ril 及びバルサルタンは、授乳ラットの乳汁中に移行した（第 5.3 項を参照）。授乳を受けた新生児又は乳児に副作用が生じるおそれがあるため、授乳期間中に Entresto を投与するのは望ましくない。授乳を控えるか、それとも授乳期間中は Entresto の投与を中断するかどうかの判断は、母親にとっての Entresto の重要性を考慮した上で決定すること。

#### 受胎能

ヒトの受胎能に対する Entresto の影響に関するデータは入手されていない。雌雄のラットを用いた Entresto の試験において、受胎能の障害は認められなかった（第 5.3 項を参照）。

### 4.7 自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

Entresto は、自動車の運転能力及び機械の操作能力に軽微な影響を及ぼす。自動車を運転する際又は機械を操作する際は、浮動性めまい又は疲労が生じることがある点に留意すること。

### 4.8 副作用

#### 安全性プロファイルの要約

Entresto の投与期間中に成人で最も高頻度に報告された副作用は、低血圧（17.6%）、高カリウム血症（11.6%）、腎機能障害（10.1%）であった（第 4.4 項を参照）。Entresto を投与された患者において、血管浮腫（0.5%）が報告された（「特定の副作用の説明」を参照）。

#### 副作用一覧表

副作用は器官別大分類別に配置しているほか、「極めて高頻度」（1/10 以上）、「高頻度」（1/100 以上 1/10 未満）、「低頻度」（1/1,000 以上 1/100 未満）、「まれ」（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、「極めてまれ」（1/10,000 未満）の分類法に基づく発現頻度カテゴリー一別に、発現頻度の高い順に示している。各発現頻度カテゴリー内では、重篤性の高い順に副作用を配置している。

表 2 副作用一覧表

器官別大分類	基本語	発現頻度カテゴリー
--------	-----	-----------

器官別大分類	基本語	発現頻度カテゴリー
血液およびリンパ系障害	貧血	高頻度
免疫系障害	過敏症	低頻度
代謝および栄養障害	高カリウム血症*	極めて高頻度
	低カリウム血症	高頻度
	低血糖	高頻度
	低ナトリウム血症	低頻度
精神障害	幻覚**	まれ
	睡眠障害	まれ
	妄想	極めてまれ
神経系障害	浮動性めまい	高頻度
	頭痛	高頻度
	失神	高頻度
	体位性めまい	低頻度
耳および迷路障害	回転性めまい	高頻度
血管障害	低血圧*	極めて高頻度
	起立性低血圧	高頻度
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	高頻度
胃腸障害	下痢	高頻度
	悪心	高頻度
	胃炎	高頻度
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	低頻度
	発疹	低頻度
	血管浮腫*	低頻度
腎および尿路障害	腎機能障害*	極めて高頻度
	腎不全（腎不全，急性腎不全）	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	高頻度
	無力症	高頻度

\*「特定の副作用の説明」を参照。 \*\*幻聴及び幻視を含む

### 特定の副作用の説明

#### 血管浮腫

Entresto を投与された患者において、血管浮腫が報告されている。PARADIGM-HF 試験において、血管浮腫が Entresto 群の 0.5%の患者に報告されたのに対して、エナラプリル群では 0.2%の患者に報告された。血管浮腫の発現率は、Entresto 群の黒人患者（2.4%），エナラプリル群の黒人患者（0.5%）の方が高かった（第 4.4 項を参照）。

#### 高カリウム血症及び血清カリウム

PARADIGM-HF 試験において、高カリウム血症、5.4 mmol/L を超える血清カリウム値が Entresto 群のそれぞれ 11.6%、19.7%の患者に報告され、エナラプリル群のそれぞれ 14.0%、21.1%の患者に報告された。

#### 血圧

PARADIGM-HF 試験において、低血圧、臨床的に重要な収縮期血圧低値（90 mmHg 未満、ベースラインからの 20 mmHg を超える低下）が Entresto 群のそれぞれ 17.6%、4.76%の患者に報告され、エナラプリル群のそれぞれ 11.9%、2.67%の患者に報告された。

#### 腎機能障害

PARADIGM-HF 試験において、腎機能障害が Entresto 群の 10.1%の患者に報告され、エナラプリル群の 11.5%の患者に報告された。

#### 小児集団

PANORAMA-HF 試験では、生後 1 ヶ月以上 18 歳未満の小児心不全患者 375 例を対象とした無作為化実薬対照 52 週間試験において、Entresto の安全性をエナラプリルと比較評価した。Entresto の投与を受けた生後 1 ヶ月以上 18 歳未満の小児患者で認められた安全性プロファイルは、成人患者で認められたものと同様であった。生後 1 ヶ月以上 1 歳未満の患者における安全性データは限られていた。

中等度の肝機能障害又は中等度から重度の腎機能障害を有する小児患者における安全性データは限られている。

#### 因果関係が疑われる副作用の報告

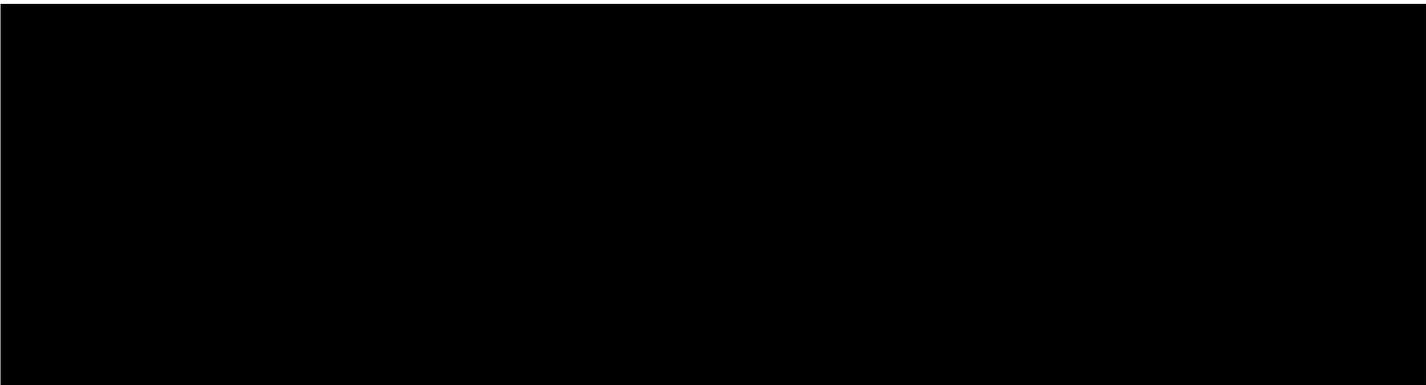
Entresto の承認後に因果関係が疑われる副作用が発現した場合、これらを報告することが大切である。報告することにより、Entresto のベネフィットとリスクの関係を継続的に確認することができる。医療関係者は、Appendix V に一覧表示されている国の報告制度を通じて、因果関係が疑われる副作用を報告することが求められる。

## 4.9 過量投与

ヒトにおける過量投与に関するデータは限定的である。成人健康被験者において、Entresto をサクビトリル 583 mg/バルサルタン 617 mg の用量で単回投与した場合、サクビトリル 437 mg/バルサルタン 463 mg の用量で反復投与した場合（14 日間）を検討した結果、忍容性はいずれの場合も良好であった。

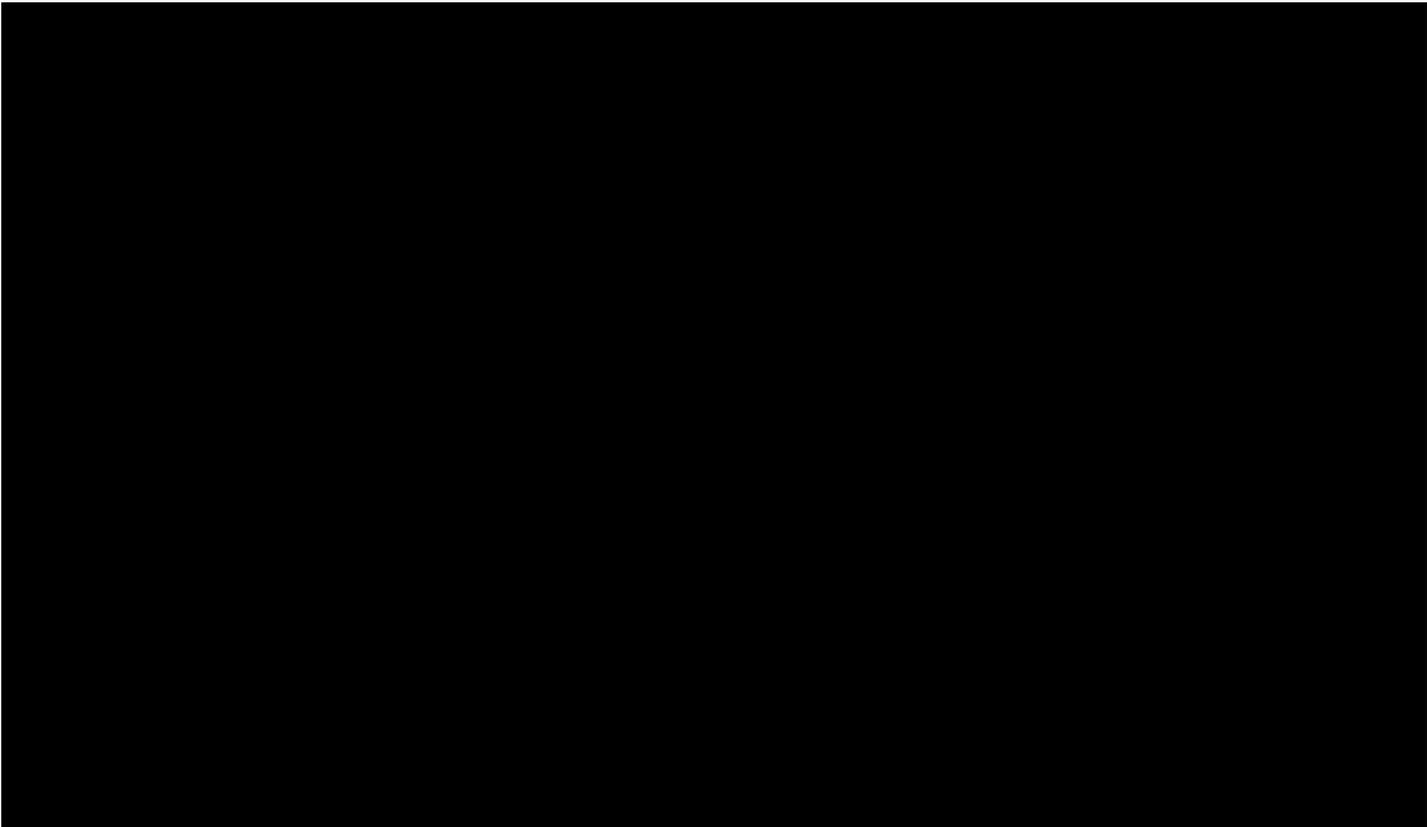
Entresto には降圧作用があるため、過量投与時に発現する可能性が最も高い症状は低血圧である。対症療法を行うこと。

Entresto は蛋白結合率が高いため、血液透析により除去できる可能性は低い（第 5.2 項を参照）。



**ENTRESTO®** (sacubitril/valsartan)  
50 mg, 100 mg, 200 mg Film-coated tablets  
12.5 mg and 31.25 mg Film-coated granules

**Core Data Sheet (CDS)**



販売名	エンレスト錠 50mg/100mg/200mg エンレスト粒状錠小児用 12.5 mg/ 31.25 mg	[レニベース錠 2.5/5/10]	[ディオバン錠 20mg/40mg/ 80mg/160mg]
一般名	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	エナラプリルマレイン酸塩	バルサルタン
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	オルガノン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	<p>〈錠 50mg・100mg・200mg〉 成人 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。</p> <p>小児 慢性心不全</p> <p>〈錠 100mg・200mg〉 高血圧症</p> <p>〈粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg〉 小児 慢性心不全</p>	<p>○本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧</p> <p>○下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全（軽症～中等症）</p>	高血圧症
添付文書改訂日	—	2022年3月改訂	2020年4月改訂

	2.5mg	5 mg	10mg
承認番号	16100AMZ03244000	16100AMZ03245000	16100AMZ03246000
販売開始	1986年 7月		

貯法：室温保存  
有効期間：3年

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

## 日本薬局方 エナラプリルマレイン酸塩錠

レニベース<sup>®</sup>錠2.5  
レニベース<sup>®</sup>錠5  
レニベース<sup>®</sup>錠10

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

RENIVACE<sup>®</sup> Tablets 2.5, 5, 10

ORGANON

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 血管浮腫の既往歴のある患者 (アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等) [高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。]
- 2.3 デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエーシスを施行中の患者 [10.1 参照]
- 2.4 アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜 (AN69) を用いた血液透析施行中の患者 [10.1、13.2 参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.6 アリスキレンを投与中の糖尿病患者 (ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く) [10.1 参照]
- \*\*2.7 アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物) を投与中の患者、あるいは投与中止から36時間以内の患者 [10.1 参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	レニベース <sup>®</sup> 錠2.5	レニベース <sup>®</sup> 錠5	レニベース <sup>®</sup> 錠10
有効成分	日本薬局方 エナラプリルマレイン酸塩		
分量	2.5mg	5mg	10mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム		

#### 3.2 製剤の性状

販売名	レニベース <sup>®</sup> 錠2.5	レニベース <sup>®</sup> 錠5	レニベース <sup>®</sup> 錠10	
剤形・色調	円形・素錠・うすい桃色			
外形	表面	 直径：5.1mm	 直径：6.4mm	 直径：8.0mm
	裏面			
	側面	 厚さ：1.7mm	 厚さ：2.3mm	 厚さ：2.8mm
識別コード	MSD14	MSD712	MSD713	

### 4. 効能又は効果

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧
- 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合  
慢性心不全 (軽症～中等症)

### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈慢性心不全 (軽症～中等症)〉
- 5.1 ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない患者にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。
  - 5.2 重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない。使用経験が少ない。

### 6. 用法及び用量

- 〈高血圧症〉  
通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。  
但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。
- 通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。
- 〈慢性心不全 (軽症～中等症)〉  
本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。  
通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。  
但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では2.5mg (初回量) から投与を開始することが望ましい。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 小児等に投与する場合には、1日10mgを超えないこと。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、血圧等の観察を十分に行うこと。
- 8.2 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン・アンジオテンシン系の抑制作用による血圧低下を起こすおそれがある。
- 8.3 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.5 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者  
〈効能共通〉
  - 9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。
  - 9.1.2 高カリウム血症の患者  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。

### 9.1.3 脳血管障害のある患者

過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。

### 9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者

本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。

（高血圧症）

### 9.1.5 重症の高血圧症患者

本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。

## 9.2 腎機能障害患者

（効能共通）

### 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

クレアチンクリアランスが30mL/min以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起きるおそれがある。

（高血圧症）

### 9.2.2 血液透析中の患者

本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。

（慢性心不全（軽症～中等症））

### 9.2.3 腎障害のある患者

本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。[2.5 参照]

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

## 9.7 小児等

低出生体重児、新生児及びeGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

## 10. 相互作用

### \*\* 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスの施行： リポソーパー イムソーパー セルソーパー 等 [2.3 参照]	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状を起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こることの考えが報告されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析： AN69 [2.4、13.2 参照]	アナフィラキシーを発現することがある。	多価イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。
アリスキレン ラジレス （糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。） [2.6 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
** アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）： サクビトリルパルサルタンナトリウム水和物 エンレスト [2.7 参照]	血管浮腫があらわれるおそれがある。本剤投与終了後にARNIを投与する場合は、本剤の最終投与から36時間後までは投与しないこと。また、ARNIが投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始36時間前に中止すること。	併用により相加的にブラジキニンの分解が抑制され、ブラジキニンの血中濃度が上昇する可能性がある。

### \*\* 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤： スピロラクトン トリウムテレン カリウム補給剤： 塩化カリウム トリメトプリム含有製剤： スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤はアルドステロン分泌抑制に基づく尿中へのカリウム排泄抑制作用を有するため、併用によりカリウム貯留作用が増強する。腎機能障害のある患者には特に注意すること。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されている。血中リチウム濃度に注意すること。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
利尿降圧剤、利尿剤： ヒドロクロロチアジド	初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。本剤の投与を低用量から開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤服用中の患者では、ナトリウム利尿により血中レニン活性が上昇し、本剤の降圧効果が増強することがある。本剤より先に利尿降圧剤を投与中の患者（特に最近投与を開始した患者）には特に注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリジノゲナーゼ製剤	過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。
ニトログリセリン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	降圧作用が減弱されることがある。	インドメタシンは血管拡張作用を有するプロスタグランジンE <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> の生成を抑制するため、本剤のプロスタグランジン生成促進作用による降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
リファンピシン	降圧作用が減弱されることがある。	機序不明
** ビルダグリプチン	血管浮腫のリスクが増加するおそれがある。	機序不明

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫があらわれることがある。

#### 11.1.2 ショック（頻度不明）

#### 11.1.3 心筋梗塞、狭心症（いずれも頻度不明）

#### 11.1.4 急性腎障害（頻度不明）

[8.4 参照]

#### 11.1.5 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）

[8.5 参照]

#### 11.1.6 膵炎（頻度不明）

血中のアミラーゼ、リパーゼの上昇等があらわれることがある。

#### 11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがある。

#### 11.1.8 剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、天疱瘡（いずれも頻度不明）

#### 11.1.9 錯乱（頻度不明）

#### 11.1.10 肝機能障害、肝不全（いずれも頻度不明）

#### 11.1.11 高カリウム血症（0.8%）

#### 11.1.12 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓	クレアチニン上昇	BUN上昇	
血液	貧血、白血球減少		ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、好酸球増多
皮膚	発疹、そう痒	蕁麻疹	光線過敏症、多汗、脱毛
精神神経系	めまい、頭痛、眠気	不眠	いらいら感、抑うつ

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	低血圧、動悸、胸痛		起立性低血圧、調律障害（頻脈、徐脈）
消化器	腹痛、食欲不振、嘔気、下痢、消化不良、口内炎	嘔吐	舌炎、便秘
肝臓		AST上昇、ALT上昇	黄疸
呼吸器	咳嗽、咽（喉）頭炎		喘息、嘔声
その他	倦怠感、ほてり、口渇、味覚異常、脱力感、しびれ	発熱、血清ナトリウム値低下	潮紅、疲労、インポテンス、耳鳴、筋肉痛、低血糖

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

主な症状は、過度の低血圧である。

### 13.2 処置

過度の低血圧に対しては、生理食塩液の静脈注射等適切な処置を行うこと。本剤の活性代謝物は、血液透析により血中から除去できる。ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた血液透析を行わないこと。[2.4、10.1 参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

15.1.2 外国において、本剤服用中の患者が膜翅目毒（ハチ毒）による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mgを1回経口投与した場合、速やかに吸収され、活性体ジアシド体の血漿中濃度は投与約4時間でピークに達し、半減期は約14時間である<sup>1)</sup>。

#### 16.1.2 反復投与

健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mgを1日1回7日間連続経口投与した場合の血漿中濃度から、蓄積性は認められない<sup>2)</sup>。

### 16.5 排泄

健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mgを1回経口投与した場合、主に尿中に排泄され、投与後48時間までの総エナラプリルマレイン酸塩（未変化エナラプリルマレイン酸塩+ジアシド体）の尿中排泄率は約52及び64%である<sup>1)</sup>。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 慢性腎不全患者

腎機能正常な本態性高血圧症患者及び慢性腎不全を伴う本態性高血圧症患者にエナラプリルマレイン酸塩10mgを1回経口投与した場合、慢性腎不全患者の血漿中濃度は、腎機能正常患者に比べ半減期の延長、最高血中濃度と血中濃度曲線下面積の増大が認められる<sup>3)</sup>。

#### 16.6.2 小児

生後2ヵ月～15歳の小児の高血圧症患者に、エナラプリルマレイン酸塩（6歳未満：0.15mg/kg、6歳以上で体重28kg未満：2.5mg、6歳以上で体重28kg以上：5mg、12歳以上：5mg）<sup>註)</sup>を1日1回7日間反復経口投与した試験において、活性体ジアシド体のAUC<sub>0-24hr</sub>及びC<sub>max</sub>は年齢によらず同程度であった。体重あたりの用量に換算したAUC<sub>0-24hr</sub>及びC<sub>max</sub>は年齢に伴って増加したが、体表面積あたりの用量に換算したAUC<sub>0-24hr</sub>及びC<sub>max</sub>に増加は認められなかった。定常状態で活性体ジアシド体の半減期は14時間であった<sup>4)</sup>（外国人データ）。

註) 高血圧症について、本剤の承認された小児の用量は、生後1ヵ月以上の小児にはエナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgである。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験 (高血圧症)

#### 17.1.1 国内臨床試験

国内241施設で実施された二重盲検比較試験を含む総計935例(降圧効果解析対象例)の臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名	例数	下降以上の例数(有効率)
軽・中等症本態性高血圧症	734	561(76.4)
重症本態性高血圧症	67	61(91.0)
腎性高血圧症	83	67(80.7)
腎血管性高血圧症	36	28(77.8)
悪性高血圧	15	12(80.0)
計	935	729(78.0)

なお、軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験及び重症本態性高血圧症患者を対象とした比較試験の結果、本剤の有用性が認められている<sup>5)</sup>。

#### (慢性心不全)

#### 17.1.2 国内臨床試験

国内46施設で実施された二重盲検比較試験を含む総計138例(全般改善度解析対象例)の臨床試験において、改善以上の改善率は43.5%(60/138例)であった。なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験の改善率は49%(32/65例)であり、プラセボに比べ有意に優れており、本剤の有用性が認められている<sup>6)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### (高血圧症)

18.1.1 エナラプリルマレイン酸塩は経口吸収後ジアシド体に加水分解され、このジアシド体がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することによって降圧効果を発揮する。

#### (慢性心不全)

18.1.2 エナラプリルマレイン酸塩の活性体であるジアシド体が、亢進したレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制することによって、主に末梢血管抵抗を減少させ、前負荷及び後負荷を軽減する。その結果、血行動態が改善され、心拍出量の増大あるいは長期投与による延命効果、心肥大の改善が認められる。

### 18.2 高血圧に対する作用

#### 18.2.1 アンジオテンシン変換酵素阻害作用

*in vitro*試験においてエナラプリルマレイン酸塩のジアシド体はブタの血漿から精製したアンジオテンシン変換酵素、正常血圧ラットの血漿及び組織中のアンジオテンシン変換酵素に対して強い阻害作用を示す。また、ラット及びイヌにエナラプリルマレイン酸塩を経口投与すると外因性のアンジオテンシンⅠに対する昇圧反応を抑制する。

#### 18.2.2 降圧作用

- (1) エナラプリルマレイン酸塩は高血圧自然発症ラット、1腎型腎性高血圧ラット、2腎型腎性高血圧ラットの血圧を下降させ、その作用はカプトプリルの約3~5倍強い。なお、その降圧効果は2腎型腎性高血圧ラットにおいて特に著明である<sup>7)</sup>。また、ヒドロクロロチアジド、メチルドパ、ヒドララジンとの併用により降圧効果の増強を示す。
- (2) エナラプリルマレイン酸塩を2腎型腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラットに連続経口投与すると投与期間中安定した降圧効果が得られ、また、投与中止に伴う血圧のリバウンド現象は生じない<sup>7)、8)</sup>。
- (3) イヌを用いた試験で、エナラプリルマレイン酸塩は血圧下降と共に全末梢血管抵抗の低下、心拍出量のわずかな増加をもたらすが、心拍数には変化がみられない。また、臓器血流を減少させることなく、逆に腎血流量を増加させる。

### 18.3 慢性心不全に対する作用

#### 18.3.1 血行動態に及ぼす影響

- (1) ラットの慢性心不全モデルにおいて、ジアシド体は心拍数、心収縮性にはほとんど影響を与えることなく、前負荷(左室拡張末期圧)及び後負荷(平均動脈圧)を軽減させ、心機能を改善する<sup>9)</sup>。
  - (2) イヌの慢性心不全モデルにおいて、エナラプリルマレイン酸塩は心拍数にはほとんど影響を与えることなく、末梢血管抵抗を減少させ、心拍出量を増大させる<sup>10)</sup>。
- なお、イヌの急性心不全モデルにおいて、ジアシド体は、上昇した血漿アンジオテンシンⅡ及びアルドステロン濃度を抑制することによって、前負荷(肺動脈楔入圧)及び後負荷(平均動脈圧)を軽減し、心拍出量を増大させることが認められる<sup>11)</sup>。

#### 18.3.2 延命効果

ラットの慢性心不全モデルにおいて、エナラプリルマレイン酸塩を1年間経口投与した結果、対照群に比べ生存期間ないし生存率が有意に増加し、さらに心肥大が改善する<sup>12)、13)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: エナラプリルマレイン酸塩 (Enalapril Maleate)

化学名: (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate

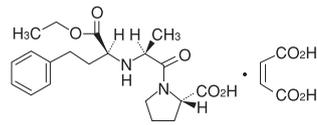
分子式: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 492.52

融点: 約145℃(分解)

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。

構造式:



## 20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

〈レニベース®錠2.5〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

〈レニベース®錠5〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

500錠 [10錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

700錠 [14錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

500錠 (瓶、乾燥剤入り)

〈レニベース®錠10〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

## 23. 主要文献

- 1) 中島光好、他. 薬理と治療. 1984; 12: 3357-74.
- 2) 中島光好、他. 薬理と治療. 1984; 12: 3375-400.
- 3) 塩之入洋、他. 日本腎臓学会誌. 1985; 27: 1291-7.
- 4) Wells T, et al. J Clin Pharmacol. 2001; 41: 1064-74.
- 5) 吉利和、他. 臨床評価. 1985; 13: 333-79.
- 6) 新谷博一、他. 医学のあゆみ. 1990; 152: 677-92.
- 7) 大村一平、他. 日薬理誌. 1985; 86: 293-302.
- 8) 大村一平、他. 日薬理誌. 1985; 86: 303-13.
- 9) Emmert SE, et al. Clin Exp Hypertens A. 1987; 9: 297-306.
- 10) Leddy CL, et al. J Clin Pharmacol. 1983; 23: 189-98.
- 11) Hall C, et al. Res Exp Med. 1986; 186: 387-95.
- 12) Sweet CS, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 10: 636-42.
- 13) Sweet CS, et al. Eur J Pharmacol. 1988; 147: 29-37.

## \* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

オルガノン株式会社 カスタマーサポートセンター  
東京都港区南青山1-24-3  
フリーダイヤル 0120-095-213

## 26. 製造販売業者等

### \* 26.1 製造販売元

**オルガノン株式会社**  
東京都港区南青山1-24-3

7008010801

© 2022 Organon group of companies. All rights reserved.

貯法：室温保存

有効期間：3年

	20mg	40mg	80mg	160mg
承認番号	21200AMZ00562000	21200AMZ00563000	21200AMZ00564000	21600AMZ00519000
販売開始	2000年11月			2004年12月

選択的AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー  
日本薬局方 バルサルタン錠

ディオバン®錠20mg  
ディオバン®錠40mg  
ディオバン®錠80mg  
ディオバン®錠160mg  
DIOVAN® Tablets

 NOVARTIS

処方箋医薬品  
(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.3 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ディオバン錠 20mg	ディオバン錠 40mg	ディオバン錠 80mg	ディオバン錠 160mg
有効成分	1錠中バルサルタン（日局） 20mg	1錠中バルサルタン（日局） 40mg	1錠中バルサルタン（日局） 80mg	1錠中バルサルタン（日局） 160mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三酸化鉄	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン		

### 3.2 製剤の性状

販売名	ディオバン錠 20mg	ディオバン錠 40mg	ディオバン錠 80mg	ディオバン錠 160mg
性状	淡黄色の片面割線入りのフィルムコート錠	白色の片面割線入りのフィルムコート錠	白色の片面割線入りのフィルムコート錠	白色の長楕円形をした割線入りのフィルムコート錠
外形				
識別コード	NV 132	NV 133	NV 134	NV 135
大きさ（約）	直径：7.1mm 厚さ：2.6mm 質量：0.10g	直径：7.1mm 厚さ：2.8mm 質量：0.10g	直径：8.6mm 厚さ：3.7mm 質量：0.21g	長径：14.6mm 短径：5.8mm 厚さ：5.7mm 質量：0.41g

## 4. 効能又は効果 高血圧症

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。

通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、体重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

国内においては小児に対して、1日80mgを超える使用経験がない。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。 [11.1.2参照]
- 8.2 手術前24時間は投与しないことが望ましい。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による低血圧を起こす可能性がある。
- 8.3 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。
  - 9.1.2 高カリウム血症の患者  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、血清カリウム値に注意すること。
  - 9.1.3 脳血管障害のある患者  
過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。
  - 9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者  
低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。 [11.1.5参照]

## 9.2 腎機能障害患者

### 9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上）のある患者

投与量を減らすなど慎重に投与すること。腎機能障害を悪化させるおそれがある<sup>1)</sup>。[9.7.3参照]

### 9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。初回投与後、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。[11.1.5参照]

## 9.3 肝機能障害患者

### 9.3.1 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者

投与量を減らすなど慎重に投与すること。本剤は主に胆汁中に排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約2倍に上昇することが報告されている。[16.5参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある<sup>1,2)</sup>。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある<sup>3)</sup>。[2.2参照]

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラットの授乳期経口投与）の3mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告がある。また、動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。

## 9.7 小児等

### 9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.7.2 糸球体濾過量（GFR）が30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満もしくは透析を受けている小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。特に、腎機能に影響を及ぼす状態（発熱、脱水）の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。[9.2.1、10.2参照]

## 9.8 高齢者

### 9.8.1 低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

### 9.8.2 高齢者の薬物動態試験で、本剤の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。[16.6.1参照]

## 10. 相互作用

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスケレンフマル酸塩ラジレス（糖尿病患者に使用する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。）[2.3参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスケレンフマル酸塩[9.7.3参照]	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスケレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	レニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤[9.7.3参照]	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。	
利尿降圧剤 フロセミド トリクロロメチアジド等[11.1.5参照]	初回投与後、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。低用量から本剤の投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリウムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム[9.7.3参照]	血清カリウム値が増加することがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール[9.7.3参照]		本剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
シクロスポリン[9.7.3参照]		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム[9.7.3参照]		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。危険因子：高齢者
ピキサロマー	本剤の血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。本剤の作用が減弱するおそれがある。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、本剤の吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
リチウム	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがある。

#### 11.1.2 肝炎（頻度不明）

[8.1参照]

#### 11.1.3 腎不全（0.1%未満）

#### 11.1.4 高カリウム血症（0.1%未満）

#### 11.1.5 ショック（頻度不明）、失神（頻度不明）、意識消失（0.1%未満）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.4、9.2.2、10.2参照]

### 11.1.6 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）

### 11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### 11.1.8 低血糖（頻度不明）

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

### 11.1.9 横紋筋融解症（0.1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 11.1.10 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

### 11.1.11 天疱瘡、類天疱瘡（いずれも頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

## 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒	蕁麻疹、紅斑	光線過敏症
精神神経系	めまい、頭痛	眠気、不眠	—
血液	白血球減少、好酸球増多、貧血	—	—
循環器	低血圧、動悸	頻脈、心房細動	—
消化器	嘔気、腹痛	嘔吐、下痢、便秘、口渇、食欲不振	—
肝臓	AST、ALT、LDH、ALP、ビリルビン値の上昇	—	—
呼吸器	咳嗽	咽頭炎	—
腎臓	血中尿酸値上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇	—	—
電解質	血清カリウム値上昇	低ナトリウム血症	—
その他	けん怠感、浮腫、CK上昇	胸痛、疲労感、しびれ、味覚異常、ほてり、血糖値上昇、血清コレステロール上昇、血清総蛋白減少、腰背部痛、脱力感、耳鳴	筋肉痛、関節痛、発熱

注）発現頻度は使用成績調査の結果を含む。

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

本剤の過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。

### 13.2 処置

著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行うこと。

なお、バルサルタンの血漿タンパクとの結合率は93%以上であり、血液透析によって除去できない。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男子にバルサルタン20、40、80及び160mg（80mg×2）を単回経口投与した場合、速やかに吸収され、血漿中の未変化体は投与後2～3時間で最高濃度に到達した。また、Cmax及びAUCは160mg投与まで投与量の増加に比例して増大し、消失半減期は4～6時間であった<sup>4)</sup>。

投与量	Tmax (h*)	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
20mg	2	0.86±0.53	5.2±3.1	3.7±0.8
40mg	3	1.37±0.53	8.9±4.0	4.0±1.3
80mg	3	2.83±0.92	18.0±5.8	3.9±0.6
160mg	3	5.26±2.30	33.9±18.9	5.7±1.8

n=6、平均±標準偏差 ※：中央値

体重が35kg未満又は35kg以上の小児患者（7から14歳の高血圧症、慢性腎臓病、もしくはネフローゼ症候群の患者）にそれぞれ20mg又は40mgのバルサルタンを単回投与したときのCmax及びAUCは以下のとおりであった<sup>5)</sup>。

投与量	体重 (kg)	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)
20mg	26.1±4.9	2.45±0.86	12.0±3.9
40mg	48.4±8.4	2.11±0.84	11.3±6.1

n=6、平均±標準偏差

### 16.1.2 反復投与

健康成人男子にバルサルタン160mg（80mg×2）を1日1回7日間反復経口投与したとき、血漿中の未変化体濃度の投与回数に伴う上昇は認められなかった。また、初回及び投与7日目の薬物動態パラメータはほぼ同等であり、蓄積性は認められなかった<sup>6)</sup>。

### 16.4 代謝

健康成人男子に<sup>14</sup>Cバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与8時間後の血漿中には、主として未変化体が存在し、その他に代謝物として4-ヒドロキシ体が認められ<sup>7)</sup>、*in vitro*の試験において主としてCYP2C9の関与が示唆されている<sup>8)</sup>（外国人のデータ）。

### 16.5 排泄

健康成人男子に<sup>14</sup>Cバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与した後の排泄率は以下のとおりであった<sup>7)</sup>（外国人のデータ）。

	糞中	尿中
総排泄率	86% (168時間値)	13% (168時間値)
未変化体	71% (12～72時間値)	10% (48時間値)
4-ヒドロキシ体	8% (12～72時間値)	1% (48時間値)

健康成人男子にバルサルタン20、40、80及び160mg（80mg×2）を空腹時単回経口投与した際、投与後48時間までに投与量の9～14%が未変化体として尿中に排泄された<sup>4)</sup>。[9.3.1参照]

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 高齢者

65歳以上の健康成人男子にバルサルタン80mgを単回経口投与したときの血漿中の未変化体濃度推移は、65歳未満の健康成人男子に投与した場合に比べてCmaxが1.2倍、AUCが1.7倍高く、AUC及び消失半減期において有意な差（P<0.05）が認められた<sup>9)</sup>（外国人のデータ）。[9.8.2参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相）

疾患名	下降（降圧率）	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症	74.1% (366/494)	79.7% (366/459)
腎障害を伴う高血圧症 <sup>10)</sup>	82.8% (24/29)	82.8% (24/29)
重症高血圧症 <sup>11)</sup>	77.4% (24/31)	85.7% (24/28)
合計	74.7% (414/554)	80.2% (414/516)

なお、本態性高血圧症（軽症～中等症）患者を対象とした二重盲検比較試験で、本剤の有用性が認められている。

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回40～160mgを12～36週間経口投与した際、心ポンプ機能に有意な変動を認めず、末梢血管抵抗を減少させ安定した降圧作用を示した<sup>12)</sup>。

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回40～160mgを12週間経口投与した際、血清脂質・糖代謝に有意な変動を認めず、良好な降圧効果を示した<sup>13)</sup>。

#### 17.1.2 国内第Ⅱ相試験

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回20～160mgを52週間経口投与した際、本剤単独療法、利尿降圧薬併用療法及びCa

拮抗薬併用療法のいずれにおいても耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持された<sup>14)</sup>。

	下降(降圧率)	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
単独療法	64.3% (45/70)	78.9% (45/57)
利尿降圧薬併用	77.3% (17/22)	77.3% (17/22)
Ca拮抗薬併用	66.7% (8/12)	66.7% (8/12)
合計	67.3% (70/104)	76.9% (70/91)

副作用発現頻度は、単独療法で20.0% (14/70例)、利尿降圧薬併用療法で18.2% (4/22例) 及びCa拮抗薬併用療法で25.0% (3/12例) であった。主な副作用は、単独療法で動悸及びLDH上昇がいずれも4.3% (3/70例)、利尿降圧薬併用療法で頭重感、鼻水、咳、AST上昇、ALT上昇及び尿酸上昇がいずれも4.5% (1/22例)、Ca拮抗薬併用療法で咳、夜間頻尿、ALT上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇及び尿酸上昇がいずれも8.3% (1/12例) であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

バルサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプであるAT<sub>1</sub>受容体に選択的に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルでは競合的に拮抗することが明らかにされている。

18.1.1 バルサルタンはラット大動脈平滑筋において、AT<sub>1</sub>受容体に対するアンジオテンシンⅡの結合を競合的に阻害する<sup>15)</sup>。また、AT<sub>1</sub>受容体以外の受容体に対してほとんど親和性を示さない。

18.1.2 バルサルタンはウサギ摘出大動脈リング標本において、ノルアドレナリン、セロトニン及び塩化カリウムによる収縮に対しては抑制作用を示さず、アンジオテンシンⅡによる収縮を特異的に抑制する<sup>16)</sup>。

18.1.3 バルサルタンは経口投与により、脊髄破壊ラットにおける交感神経刺激及びノルアドレナリンによる昇圧反応の抑制作用を示さず、アンジオテンシンⅡによる昇圧反応を特異的に抑制する<sup>16)</sup>。

18.1.4 バルサルタンはウシ副腎球状層細胞におけるアンジオテンシンⅡによるアルドステロンの産生を有意に抑制する<sup>16)</sup>。

18.1.5 バルサルタンはヒト気管支上皮細胞のACE活性とブラジキニン分解に影響を及ぼさない。

### 18.2 降圧作用

18.2.1 バルサルタンは経口投与により、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット (SHR)、ナトリウム枯渇マウス型の血圧を用量依存的に下降させるが、DOCA/salt型高血圧ラットの血圧には影響を及ぼさない。

18.2.2 バルサルタンは連続 (4週) 経口投与後に休薬しても、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット (SHR) において、リバウンド現象を示さない。

18.2.3 バルサルタンは長期連続 (44週) 経口投与により、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHR-SP) の血圧を持続的に下降させるが、心拍数の著変を示さない。また、長期連続 (48週) 経口投与により、大動脈血管の肥厚を抑制する。

### 18.3 血行動態並びに心臓に及ぼす作用

18.3.1 バルサルタンは経口投与により、自然発症高血圧ラット (SHR) の臓器血流量を減少させることなく、腎血流量を有意に増加する。

18.3.2 バルサルタンは連続 (4週) 経口投与により虚血性心不全モデルラットの心肥大を、長期連続 (48週) 経口投与により脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHR-SP) の心肥大を抑制する。

## 18.4 腎機能に及ぼす作用

バルサルタンは連続経口投与により、腎部分除去ラット (6週) 及び脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHR-SP) (32週、40週、44週) の腎障害の悪化を抑制する。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

バルサルタン (Valsartan)

化学名

(2S)-3-Methyl-2-(N-|[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl| pentanamido)butanoic acid

分子式

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

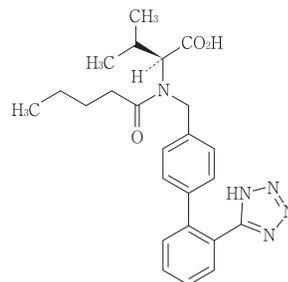
分子量

435.52

性状

白色の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



## 22. 包装

### (ディオバン錠20mg)

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

### (ディオバン錠40mg)

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

700錠 [14錠 (PTP) ×50]

500錠 [瓶、バラ]

### (ディオバン錠80mg)

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

700錠 [14錠 (PTP) ×50]

500錠 [瓶、バラ]

### (ディオバン錠160mg)

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

140錠 [14錠 (PTP) ×10]

300錠 [10錠 (PTP) ×30]

## 23. 主要文献

- 1) Sheps, S.G. et al. : Arch. Intern. Med. 1997;157 (21) :2413-2446 [20003680]
- 2) Briggs, G.G. et al. : Ann. Pharmacother. 2001;35 (7-8) :859-861 [20022566]
- 3) Cooper, W.O. et al. : N. Engl. J. Med. 2006;354 (23) :2443-2451 [20180405]
- 4) 丁 宗鉄ほか : 臨床医薬. 1998;14 (10) :1703-1725 [19992288]
- 5) 社内資料 : 国内小児薬物動態試験 (K1101試験) [20123542]
- 6) 丁 宗鉄ほか : 臨床医薬. 1998;14 (10) :1727-1743 [19992287]
- 7) Waldmeier, F. et al. : Xenobiotica. 1997;27 (1) :59-71 [19992107]
- 8) Nakashima, A. et al. : Xenobiotica. 2005;35 (6) :589-602 [20055471]
- 9) Sioufi, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 1998;19 (4) :237-244 [19992792]
- 10) 吉永 馨ほか : 臨床医薬. 1998;14 (10) :1923-1949 [19992278]





- 11) 吉永 馨ほか：臨床医薬. 1998;14 (10) :1901-1921  
[19992279]
- 12) 市川秀一ほか：臨床医薬. 1998;14 (10) :1859-1878  
[19992281]
- 13) 梶山梧朗ほか：臨床医薬. 1998;14 (10) :1879-1900  
[19992280]
- 14) 吉永 馨ほか：臨床医薬. 2000;16 (2) :207-244  
[20001148]
- 15) De, Gasparo, M. et al. : Regul. Pept. 1995;59 (3) :  
303-311 [19992057]
- 16) Criscione, L. et al. : Br. J. Pharmacol. 1993;110 (2) :  
761-771 [19992033]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト  
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1



#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売

**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1

(27)



改訂案（下線部：追記、取消線部：削除）

	錠50mg	錠100mg	錠200mg	粒状錠小児用 12.5mg	粒状錠小児用 31.25mg
承認番号	30200AMX00504000	30200AMX00502000	30200AMX00503000		
販売開始	2020年8月	2020年8月	2020年8月		

日本標準商品分類番号
872149、87219

貯法：室温保存  
有効期間：3年（錠）  
3年（粒状錠小児用）

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）  
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物錠製剤

エンレスト錠 50mg  
エンレスト錠 100mg  
エンレスト錠 200mg  
エンレスト粒状錠小児用 12.5mg  
エンレスト粒状錠小児用 31.25mg  
Entresto Tablets  
Entresto Granules

処方箋医薬品  
（注意－医師等の処方箋により使用すること）



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  - 2.2 アンジオテンシン変換酵素阻害薬（アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、バナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物）を投与中の患者、あるいは投与中止から36時間以内の患者 [5.1、5.3、8.1、10.1 参照]
  - 2.3 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシンII受容体拮抗薬又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬による血管浮腫、遺伝性血管性浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等） [11.1.1 参照]
  - 2.4 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]
  - 2.5 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 [9.3.1 参照]
  - 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

	ール、酸化チタン、三二酸化鉄、酸化鉄	ール、酸化チタン、三二酸化鉄	ール、酸化チタン、三二酸化鉄、酸化鉄
--	--------------------	----------------	--------------------

販売名	エンレスト粒状錠小児用 12.5mg	エンレスト粒状錠小児用 31.25mg
有効成分	カプセル型容器1個中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物14.136mg（サクビトリルバルサルタンとして12.5mg；サクビトリル6.1mg及びバルサルタン6.4mgに相当）	カプセル型容器1個中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物35.340mg（サクビトリルバルサルタンとして31.25mg；サクビトリル15.18mg及びバルサルタン16.07mgに相当）
添加剤	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、アミノアルキルメタクリレート共重合体E、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、アミノアルキルメタクリレート共重合体E、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エンレスト錠 50mg	エンレスト錠 100mg	エンレスト錠 200mg
有効成分	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物56.551mg（サクビトリルバルサルタンとして50mg；サクビトリル24.3mg及びバルサルタン25.7mgに相当）	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物113.103mg（サクビトリルバルサルタンとして100mg；サクビトリル48.6mg及びバルサルタン51.4mgに相当）	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物226.206mg（サクビトリルバルサルタンとして200mg；サクビトリル97.2mg及びバルサルタン102.8mgに相当）
添加剤	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコ	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコ	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコ

3.2 製剤の性状

販売名	エンレスト錠 50mg	エンレスト錠 100mg	エンレスト錠 200mg
性状	青紫白色の楕円形のフィルムコーティング錠	微黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠	うすい赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠
識別コード	NVR LZ	L	NVR L11
外形			
大きさ（約）	長径：13.1mm 短径：5.2mm 厚さ：3.6mm 質量：0.208g	長径：13.1mm 短径：5.2mm 厚さ：3.7mm 質量：0.208g	長径：15.1mm 短径：6.0mm 厚さ：5.4mm 質量：0.412g

販売名	エンレスト粒状錠小児用 12.5mg	エンレスト粒状錠小児用 31.25mg
性状	白色～微黄色の円形の小型フィルムコーティング錠	白色～微黄色の円形の小型フィルムコーティング錠
識別コード	04 (カプセル型容器の白色キャップ部に表示) NVR (カプセル型容器の無色透明ボディ部に表示)	10 (カプセル型容器の黄色キャップ部に表示) NVR (カプセル型容器の無色透明ボディ部に表示)
外形	直径：2.0mm 厚さ：2.2mm	直径：2.0mm 厚さ：2.2mm

#### 4. 効能又は効果

〈エンレスト錠 50mg・100mg・200mg〉

成人

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

小児

慢性心不全

〈エンレスト錠 100mg・200mg〉

高血圧症

〈粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg〉

小児

慢性心不全

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈成人の慢性心不全〉

5.1 本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。〔2.2、8.1、17.1.1、17.1.2参照〕

5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。〔17.1.1、17.1.2参照〕

〈小児の慢性心不全〉

5.3 本剤投与開始前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を投与されている場合はそれらの薬剤から切り替え、投与されていない場合は患者の状態を観察しながら本剤を慎重に投与すること。〔2.2、8.1、17.1.3参照〕

5.4 小児の慢性心不全の治療に十分な知識及び経験を有し、「臨床成績」の項の内容及び臨床試験に組み入れられた患者の背景（基礎疾患や心不全の病態、前治療、収縮期血圧等）を十分に理解した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。〔17.1.3参照〕

〈高血圧症〉

5.35 過度な血圧低下のおそれ等があり、原則として本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

#### 6. 用法及び用量

〈慢性心不全〉

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回50mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4週間の間隔で段階的に1回200mgまで増量する。1

回投与量は50mg、100mg又は200mgとし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

通常、1歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1回投与量）

体重	開始用量	第1漸増用量	第2漸増用量	目標用量
40kg未満	0.8mg/kg	1.6mg/kg	2.3mg/kg	3.1mg/kg
40kg以上 50kg未満	0.8mg/kg	50mg	100mg	150mg
50kg以上	50mg	100mg	150mg	200mg

〈高血圧症〉

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回200mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は1回400mgを1日1回とする。

〈参考〉

	錠50mg	錠100mg	錠200mg	粒状錠小児用12.5mg	粒状錠小児用31.25mg
慢性心不全 (成人)	○	○	○	＝	＝
慢性心不全 (小児)	○	○	○	○	○
高血圧症	＝	○	○	＝	＝

○：承認用法・用量あり、＝：承認なし

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性心不全〉

7.1 次の患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断すること。

- 腎機能障害（eGFR 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）のある患者〔7.2、7.3、9.2.1、9.2.2参照〕
- 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者〔7.2、7.3、9.3.2参照〕
- 血圧が低い患者〔7.2、7.3、8.2、9.1.4、11.1.3、17.1.1-17.1.3、17.1.2参照〕

7.2 本剤の増量は、臨床試験で用いられた血圧、血清カリウム値及び腎機能に関する以下の基準も目安に検討すること。〔7.1、8.2、17.1.2、17.1.3参照〕

成人の臨床試験で用いられた増量時\*の基準

血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が95mmHg以上
血清カリウム値	5.4mEq/L以下
腎機能	eGFR 30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上かつeGFRの低下率が35%以下

\* 1回50mgから1回100mgへの増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

小児の臨床試験で用いられた増量時\*の基準

血圧	収縮期血圧が以下の値超 ・1歳以上10歳未満：70mmHg+2×年齢 ・10歳以上：90mmHg
血清カリウム値	5.4mEq/L以下
腎機能	eGFRが以下の値以上かつeGFRの低下率が35%未満

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12ヵ月以上19ヵ月未満： 31mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>・19ヵ月以上18歳未満： 38mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> </ul>
--	---

※ 目標用量に到達するまでの各段階の増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

7.3 小児のうち、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が投与されている患者では、これらの用量や忍容性、及び患者の状態を踏まえ、医師が適切と判断した場合には、第1漸増用量から投与を開始することもできる。〔7.1、8.2参照〕

7.4 粒状錠小児用を用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。

- ・最低用量は12.5mgとし、用法及び用量で規定した投与量に最も近い用量となるよう、粒状錠小児用12.5mgと31.25mgを組み合わせて投与すること。
- ・カプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、容器内の粒状錠のみを全量投与すること。〔14.2.2参照〕

#### 〈高血圧症〉

7.35 本剤はサクビトリル及びバルサルタンに解離して作用する薬剤であるため、本邦のバルサルタンの承認用法及び用量での降圧効果、本剤の降圧効果を理解した上で、患者の状態、他の降圧薬による治療状況等を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、既存治療の有無によらず1回100mgを1日1回からの開始も考慮すること。

〔17.1.34参照〕

7.46 慢性心不全を合併する高血圧症患者では、原則として慢性心不全の用法及び用量に従うこととするが、慢性心不全の発症に先んじて高血圧症の治療目的で本剤を使用している場合等は、患者の状態に応じて適切に用法及び用量を選択すること。

### 8. 重要な基本的注意

8.1 血管浮腫があらわれるおそれがあるため、本剤投与前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始36時間前に中止すること。また、本剤投与終了後にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与する場合は、本剤の最終投与から36時間後までは投与しないこと。〔2.2、5.1、5.3、10.1参照〕

8.2 症候性低血圧があらわれるおそれがあるため、特に投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。〔7.1-7.3、7.2、9.1.4、9.8.1、11.1.3参照〕

8.3 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。〔11.1.12参照〕

8.4 脱水があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、投与中止や補液等の適切な処置を行うこと。

8.5 手術前24時間は投与しないことが望ましい。麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による低血圧を起こす可能性がある。

8.6 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 〈効能共通〉

#### 9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

#### 9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。高カリウム血症のリスク因子のある患者（腎機能障害、糖尿病、低アルドステロン症の患者又はカリウム含量が高い食事を摂取している患者等）では、血清カリウム値をモニタリングすること。〔10.2、11.1.4参照〕

#### 9.1.3 脳血管障害のある患者

本剤の降圧作用により、脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

#### 〈慢性心不全〉

#### 9.1.4 血圧が低い患者

定期的に血圧を測定し、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。〔7.1、8.2、11.1.3参照〕

#### 〈高血圧症〉

#### 9.1.5 嚴重な減塩療法中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。〔11.1.5参照〕

### 9.2 腎機能障害患者

#### 〈慢性心不全〉

#### 9.2.1 軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）のある患者

血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔7.1、11.1.2、16.6.1参照〕

#### 9.2.2 重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）のある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験では除外されている。〔7.1、11.1.2、16.6.1参照〕

#### 〈高血圧症〉

#### 9.2.3 軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）のある患者

血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔11.1.2、16.6.1参照〕

#### 9.2.4 重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）のある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察すること。低用量から開始することを考慮すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔11.1.2、16.6.1参照〕

#### 9.2.5 血液透析中の患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察すること。低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれや、急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがあり、臨床試験では除外されている。〔11.1.2、11.1.5参照〕

### 9.3 肝機能障害患者

#### 〈効能共通〉

#### 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。重度の肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験では除外されている。〔2.5参照〕

#### 〈慢性心不全〉

#### 9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔7.1、16.6.2参照〕

#### 〈高血圧症〉

#### 9.3.3 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投

与すること。低用量から開始することを考慮すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 [16. 6. 2参照]

#### 9. 4 生殖能を有する者

##### 9. 4. 1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている<sup>1,2)</sup>。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。 [9. 5 参照]

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
  - ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
  - ・本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間最終投与後1週間は避妊する必要があること及び適切な避妊法を行うこと。
  - ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
  - ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

#### 9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。本剤を投与した動物実験（ラット、ウサギ）において、サクビトリルの活性代謝物（sacubitrilat）及びバルサルタンの曝露量が、臨床用量投与時の曝露量の0.06倍及び0.72倍（ラット）並びに0.03倍及び2.04倍（ウサギ）に相当する用量から、胚・胎児致死（着床後死亡率の高値）及び催奇形性（水頭症）が認められたとの報告がある。また、バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬並びにアンジオテンシン変換酵素阻害薬で、妊娠中期～末期に投与を受けた妊婦において、母体及び胎児への影響（自然流産、胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎機能障害、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等）が報告されている<sup>3,4)</sup>。 [2. 6、9. 4. 1参照]

#### 9. 6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（ラットの授乳期経口投与）で、乳汁中にsacubitrilat及びバルサルタンの移行が認められた。本剤の投与期間中の授乳により、新生児又は乳児に影響を及ぼすおそれがある。また、バルサルタンの動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）において、600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。

#### 9. 7 小児等

##### 〈慢性心不全〉

9. 7. 1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。 [17. 1. 3参照]

##### 〈高血圧症〉

9. 7. 2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 9. 8 高齢者

##### 〈慢性心不全〉

9. 8. 1 血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に投与開始時及び増量時は患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。臨床試験において、高齢者では、低血圧、高カリウム血症、腎機能障害の発現が増加することが報告されている。 [8. 2、11. 1. 2-11. 1. 4、16. 6. 3参照]

##### 〈高血圧症〉

9. 8. 2 低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。 [16. 6. 3参照]

#### 10. 相互作用

Sacubitrilat及びバルサルタンはOATP1B1及びOATP1B3の基質である。なお、サクビトリル及びsacubitrilatはOATP1B1及びOATP1B3を阻害する。

##### 10. 1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 アラセプリル （セタプリル） イミダプリル塩酸塩 （タナトリル） エナラプリルマレイン酸塩 （レニベース） カプトプリル （カプトリル） キナプリル塩酸塩 （コナン） シラザプリル水和物 （インヒベース） テモカプリル塩酸塩 （エースコール） デラプリル塩酸塩 （アデカット） トランドラプリル （オドリック） ベナゼプリル塩酸塩 （チバセン） ペリンドプリルエルブミン （コバシル） リシノプリル水和物 （ゼストリル、ロンゲス） [2. 2、8. 1参照]	血管浮腫があらわれおそれがある。これらの薬剤が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始36時間前に中止すること。また、本剤投与終了後にこれらの薬剤を投与する場合は、本剤の最終投与から36時間後までは投与しないこと。	併用により相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩 （ラジレス） （糖尿病患者に投与する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。） [2. 4参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加がバルサルタンで報告されている。	併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。

##### 10. 2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用すべきでない。	併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 なお、eGFR が 60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	
アトルバスタチン [16.7.1 参照]	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、OATP1B1 及び OATP1B3 を介する薬剤の肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。
PDE5 阻害剤 シルデナフィル等	高血圧症患者において、本剤とシルデナフィルとの併用により、本剤単独投与よりも血圧低下が認められたとの報告がある。本剤の投与を受けている患者においてシルデナフィル又は他の PDE5 阻害剤の投与を開始する際には注意すること。	PDE5 阻害剤は本剤の投与により増加する cGMP の分解を阻害する。
カリウム保持性利尿薬 トリアムテレン スピロラクトン エプレレノン 等 カリウム補給製剤 塩化カリウム [9.1.2 参照]	血清カリウム値及び血清クレアチニン値が上昇するおそれがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	血清カリウム値が上昇することがある。	バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド 等 [11.1.5 参照]	急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。また、利尿作用が増強されるおそれがある。 高血圧症患者においては、低用量から本剤の投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤との併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。 重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン 等	本剤の降圧作用が减弱することがある。	NSAIDs の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が减弱することがある。  腎機能を悪化させるおそれがある。
リチウム	リチウム中毒を起こすことがレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤で報告されている。 利尿薬を使用する場合には、リチウム毒性のリスクがさらに増加するおそれがある。	NSAIDs の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者、体液量が減少している患者（利尿薬使用患者を含む）、腎機能障害患者
シクロスポリン クラリスロマイシン エリスロマイシン	Sacubitrilat 又はバルサルタンの曝露量が増加し、副作用が増強されるおそれがある。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
ビキサロマー	バルサルタンの血中濃度が約 30~40%に低下したとの報告がある。本剤の作用が减弱するおそれがある。	OATP1B1 又は OATP1B3 を阻害することにより、sacubitrilat 及びバルサルタンの血中濃度を上昇させる可能性がある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 血管浮腫 (0.2%)

舌、声門、喉頭の腫脹等を症状として、気道閉塞につながる血管浮腫があらわれることがある。このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保

等適切な処置を行うこと。血管浮腫が消失しても再投与しないこと。[2.3参照]

11.1.2 腎機能障害 (2.4%)、腎不全 (0-70.6%)

[9.2.1-9.2.5、9.8.1参照]

11.1.3 低血圧 (8.8%)

[7.1、8.2、9.1.4、9.8.1参照]

11.1.4 高カリウム血症 (4-03.9%)

高カリウム血症が発現した場合には、カリウム摂取量の減量など適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.8.1参照]

11.1.5 ショック (0.1%未満)、失神 (0.2%)、意識消失 (0.1%未満)

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.5、9.2.5、10.2参照]

11.1.6 無顆粒球症<sup>注)</sup> (頻度不明)、白血球減少<sup>注)</sup> (0.1%未満)、血小板減少<sup>注)</sup> (頻度不明)

11.1.7 間質性肺炎<sup>注)</sup> (0.1%未満)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 低血糖<sup>注)</sup> (頻度不明)

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

11.1.9 横紋筋融解症<sup>注)</sup> (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)<sup>注)</sup>、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)<sup>注)</sup>、多形紅斑<sup>注)</sup> (いずれも頻度不明)

11.1.11 天疱瘡<sup>注)</sup>、類天疱瘡<sup>注)</sup> (いずれも頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 肝炎<sup>注)</sup> (頻度不明)

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.3%以上	0.3%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	—	—	咽頭炎 <sup>注)</sup>
血液およびリンパ系障害	—	貧血 <sup>注)</sup> 、好酸球増多 <sup>注)</sup>	—
代謝および栄養障害	—	低カリウム血症、食欲減退 <sup>注)</sup> 、低ナトリウム血症 <sup>注)</sup>	—
神経系障害	浮動性めまい	体位性めまい、回転性めまい、頭痛、不眠 <sup>注)</sup> 、味覚異常 <sup>注)</sup> 、眠気 <sup>注)</sup> 、しびれ <sup>注)</sup>	—
耳および迷路障害	—	—	耳鳴 <sup>注)</sup>
心臓障害	—	動悸 <sup>注)</sup> 、心房細動 <sup>注)</sup>	頻脈 <sup>注)</sup>
血管障害	起立性低血圧	—	ほてり <sup>注)</sup>
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	—	—
胃腸障害	—	下痢、悪心、腹痛 <sup>注)</sup> 、便秘 <sup>注)</sup> 、嘔吐 <sup>注)</sup>	嘔吐 <sup>注)</sup> 、
皮膚および皮下組織障害	—	蕁麻疹 <sup>注)</sup>	紅斑 <sup>注)</sup> 、光線過敏症 <sup>注)</sup>

	0.3%以上	0.3%未満	頻度不明
筋骨格系および結合組織障害	—	関節痛 <sup>注)</sup> 、腰背部痛 <sup>注)</sup>	筋肉痛 <sup>注)</sup>
一般・全身障害および投与部位の状態	—疲労	疲労、無力症、けん怠感 <sup>注)</sup> 、口渇 <sup>注)</sup> 、胸痛 <sup>注)</sup>	浮腫 <sup>注)</sup> 、胸痛 <sup>注)</sup> 、発熱 <sup>注)</sup>
免疫系障害	—	過敏症 (発疹、そう痒症、アナフィラキシー反応を含む)	—
臨床検査	—	AST上昇 <sup>注)</sup> 、ALT上昇 <sup>注)</sup> 、血中尿酸値上昇 <sup>注)</sup> 、BUN上昇 <sup>注)</sup> 、血清クレアチニン上昇 <sup>注)</sup> 、血清カリウム値上昇 <sup>注)</sup> 、血糖値上昇 <sup>注)</sup> 、CK上昇 <sup>注)</sup>	ビリルビン値の上昇 <sup>注)</sup> 、LDH上昇 <sup>注)</sup> 、血清コレステロール上昇 <sup>注)</sup> 、血清総蛋白減少 <sup>注)</sup> 、ALP上昇 <sup>注)</sup>

注)バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の薬力学的作用により本剤投与後にネプリライシンの基質であるBNPの上昇がみられることから、本剤投与後にBNPを測定する際は値の解釈に注意すること。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。

13.2 処置

著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行うこと。なお、sacubitrilat及びバルサルタンは血漿蛋白との結合率が高く、血液透析によって除去できない。[16.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

<粒状錠小児用>

PTPシートから取り出して調剤しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

<製剤共通>

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<粒状錠小児用>

14.2.2 以下の使用方法を十分指導すること。

- ・ 粒状錠の投与直前に指示された種類及び数のカプセル型容器をPTPシートから取り出すこと。
- ・ 絶対にカプセル型容器ごと飲ませないこと。
- ・ 粒状錠をカプセル型容器から取り出す際は、白色 (粒状錠小児用12.5mg) 又は黄色 (粒状錠小児用31.25mg) のキャップを上にして慎重に開封すること。
- ・ 粒状錠小児用は、1錠単位ではなく1カプセル単位 (粒状錠小児用12.5mgは4錠、粒状錠小児用31.25mgは10錠) で含量を管理していることから、1回の投与時にカプセル型容器内の粒状錠はすべて投与することとし、1つのカプセル型容器内の粒状錠を分割して投与しないこと。[7.4参照]

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

サクビトリルの幼若ラットを用いた毒性試験において、骨量及び骨長の減少、並びに体重増加抑制が認められた。これらの所見に関して、小児の臨床用量での安全域は確保されていない。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

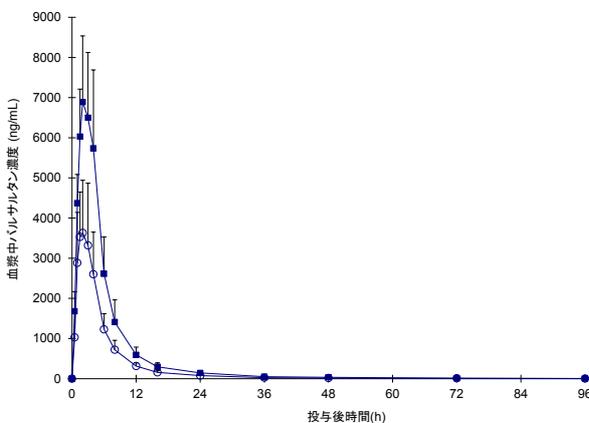
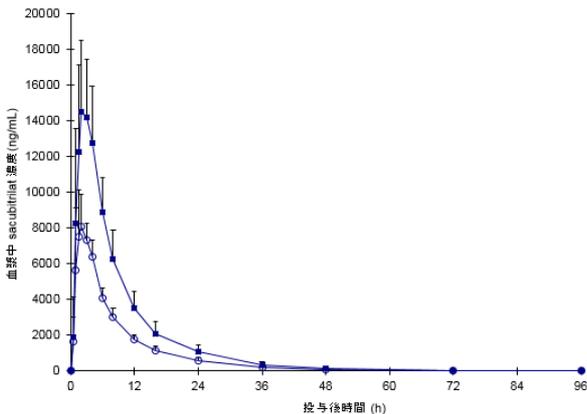
サクビトリルバルサルタンを経口投与したとき、速やかに溶解し、サクビトリル（体内でエステラーゼにより加水分解され活性代謝物 sacubitrilat に変換される）及びバルサルタンに解離する。

(1)健康成人男子にサクビトリルバルサルタン（200mg 又は 400mg）<sup>注1)</sup>を空腹時に単回経口投与したとき、sacubitrilat とバルサルタンの C<sub>max</sub> 及び AUC は投与量に応じて増加し、T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> は投与量に依存しなかった<sup>5)</sup>。

健康成人男子にサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	200 mg		400 mg	
	sacubitrilat	バルサルタン	sacubitrilat	バルサルタン
C <sub>max</sub> (ng/mL)	8,480 ± 1,540	3,980 ± 1,390	16,200 ± 3,160	7,400 ± 1,490
T <sub>max</sub> <sup>※</sup> (h)	2.0 (1.5~3.0)	1.5 (1.0~3.0)	3.0 (1.5~6.0)	2.0 (1.5~4.0)
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	71,800 ± 13,100	22,200 ± 6,670	138,000 ± 26,800	42,900 ± 11,200
T <sub>1/2</sub> (h)	13.4 ± 0.975	18.9 ± 7.36	12.1 ± 0.608	12.6 ± 2.61

n=8、平均±標準偏差、※：中央値（範囲）



○：本剤 200mg 投与時、■：本剤 400mg 投与時  
健康成人男子にサクビトリルバルサルタン 200mg 又は 400mg を単回経口投与したときの sacubitrilat 及びバルサルタンの血漿中濃度推移（空腹時）（平均値±標準偏差、n=8）

#### (2)小児慢性心不全患者にサクビトリルバルサルタン

（0.8mg/kg 又は 3.1mg/kg）を単回経口投与したとき、sacubitrilat とバルサルタンの C<sub>max</sub> 及び AUC は投与量に応じて増加し、年齢区分による曝露量の大きな差は認められなかった<sup>6)</sup>（外国人のデータ）。

小児慢性心不全患者にサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

年齢区分	薬物動態パラメータ	0.8 mg/kg				3.1 mg/kg	
		n	sacubitrilat	バルサルタン	n	sacubitrilat	バルサルタン
6歳以上18歳未満	C <sub>max</sub> (ng/mL)	7	1,951 ± 839	1,271 ± 1,011	7	6,707 ± 1,887	4,035 ± 1,678
	T <sub>max</sub> <sup>※</sup> (h)	7	4.0 (2.0~8.0)	1.0 (0.9~4.0)	7	2.0 (2.0~4.0)	2.0 (2.0~4.0)
	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	7	48,264 ± 22,939	13,540 ± 12,962	7	150,440 ± 49,515	40,733 ± 21,003
1歳以上6歳未満	C <sub>max</sub> (ng/mL)	8	1,359 ± 711	1,112 ± 583	6	5,453 ± 1,032	4,935 ± 1,268
	T <sub>max</sub> <sup>※</sup> (h)	8	2.3 (2.0~4.3)	1.5 (0.9~4.3)	6	2.3 (2.0~10.0)	2.0 (1.1~2.4)
	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	8	31,042 ± 17,259	11,036 ± 7,031	6	127,625 ± 35,634	48,561 ± 21,163

平均±標準偏差、※：中央値（範囲）

#### 16.1.2 反復投与

- 健康成人にサクビトリルバルサルタン 400mg を 1日1回 5日間連続経口投与したときサクビトリルは投与後 4~5日、sacubitrilat 及びバルサルタンは投与後 3~5日 で定常状態に達した<sup>7)</sup>。
- 健康成人にサクビトリルバルサルタン 200mg を 1日2回 5日間連続経口投与したとき初回及び投与 5日目のサクビトリル及びバルサルタンの薬物動態パラメータに累積性は認められなかった。投与 5日目の sacubitrilat の AUC は投与 1日目の 1.6倍であった<sup>7)</sup>（外国人のデータ）。

#### 16.2 吸収

健康成人にサクビトリルバルサルタン400mg<sup>注1)</sup>を低脂肪食又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、sacubitrilatのC<sub>max</sub>は空腹時投与に比べそれぞれ19%及び28%減少したが、AUCは、食事の種類及び食事の時期に関わらず、影響は認められなかった。T<sub>max</sub>は空腹時投与では2時間、食後投与では4~6時間であり、食事の種類にかかわらずいずれも延長する傾向がみられた。サクビトリルバルサルタン400mgを低脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、バルサルタンのC<sub>max</sub>及びAUCは、空腹時投与に比べそれぞれ39%及び34%低下した。サクビトリルバルサルタン400mgを高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、バルサルタンのC<sub>max</sub>及びAUCは、空腹時投与に比べそれぞれ40%及び9%低下した。T<sub>max</sub>の中央値は空腹時投与の1.75時間、食後投与では4時間であり、高脂肪食又は低脂肪食摂取後にいずれでも延長する傾向がみられた<sup>7)</sup>（外国人のデータ）。

#### 16.3 分布

Sacubitrilat及びバルサルタンのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約97%及び約94%であり、主な結合蛋白はいずれもアルブミンであった<sup>7)</sup>（*in vitro*）。（[13.2参照]）

#### 16.4 代謝

健康成人男子にサクビトリル部位に<sup>14</sup>C標識したサクビトリルバルサルタン200mgを空腹時単回経口投与したとき、エステラーゼにより加水分解を受け、活性代謝物である sacubitrilat が主に生成した。

なお、健康成人男子に<sup>14</sup>C標識したバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与したとき、投与8時間後の血漿中には、主として未変化体が存在し、その他に代謝物として4-ヒドロキシ体が認められた。*In vitro*の試験において主にCYP2C9の関与が示唆されている<sup>7)</sup>（外国人のデータ）。

#### 16.5 排泄

健康成人男子にサクビトリルバルサルタン 200mg 又は 400mg<sup>注1)</sup>を空腹時単回経口投与したとき、投与後 96 時間までに

投与量の約55%が sacubitrilat として、約11%がバルサルタンとして尿中に排泄された<sup>20)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

軽度又は中等度の腎機能障害患者（軽度：クレアチニンクリアランスが50mL/min以上80mL/min以下、中等度：クレアチニンクリアランスが30mL/min以上50mL/min未満）にサクビトリルバルサルタン400mg<sup>注1)</sup>を反復経口投与したとき、定常状態において sacubitrilat のC<sub>max</sub>及びAUCは健康成人のそれぞれ約1.5～1.6倍及び約2.1～2.2倍であった。バルサルタンのC<sub>max</sub>は健康成人とほぼ同程度であったが、AUCは健康成人の約1.0～1.4倍であった。重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）にサクビトリルバルサルタン400mg<sup>注1)</sup>を反復経口投与したとき、定常状態において sacubitrilat のC<sub>max</sub>及びAUCは健康成人のそれぞれ約1.6倍及び約2.7倍であった。バルサルタンのC<sub>max</sub>及びAUCは健康成人のそれぞれ約0.9倍及び約1.3倍であった<sup>20)</sup>（外国人のデータ）。[9.2.1-9.2.4参照]

### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A又はB）にサクビトリルバルサルタン200mgを単回経口投与したとき、sacubitrilat のC<sub>max</sub>は健康成人とほぼ同程度であったが、AUCは健康成人の約1.5～1.9倍であった。バルサルタンのC<sub>max</sub>は健康成人とほぼ同程度であったが、AUCは健康成人の約1.2～2.1倍であった<sup>20)</sup>（外国人のデータ）。[9.3.2、9.3.3参照]

### 16.6.3 高齢者

65歳以上の高齢者にサクビトリルバルサルタン400mg<sup>注1)</sup>を単回経口投与したとき、sacubitrilat のC<sub>max</sub>は非高齢者とほぼ同程度であったが、AUCは約1.4倍であった。バルサルタンのC<sub>max</sub>及びAUCはいずれも非高齢者のそれぞれ約1.2倍及び約1.3倍であった<sup>20)</sup>（外国人のデータ）。[9.8.1、9.8.2参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 アトルバスタチン

健康成人（28例）に、サクビトリルバルサルタン200mgを1日2回（朝、夕）及びアトルバスタチン80mgを1日1回（朝）で5日目の朝まで反復併用経口投与したとき、アトルバスタチン及びその活性代謝物のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>tau</sub>はそれぞれ約1.7～2.1倍及び約1.2～1.3倍になった。Sacubitrilat及びバルサルタンの薬物動態に大きな変化はみられなかった<sup>20)</sup>（外国人のデータ）。[10.2参照]

### 16.7.2 In vitro 試験

SacubitrilatはOAT3の基質であり、バルサルタンはOAT3及びMRP2の基質であることが示された。

## 16.8 その他

健康成人に本剤又はバルサルタン製剤<sup>注2)</sup>を単回経口投与したとき、バルサルタンの薬物動態パラメータは下表のとおりであった<sup>5, 10, 11, 12)</sup>。

バルサルタンの薬物動態パラメータ

	バルサルタン含量	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng・h/mL)
本剤200mg	103mg	8	3,980±1,390	22,200±6,670
バルサルタン製剤80mg	80mg	30	2,780±1,070	19,800±8,240
バルサルタン製剤160mg	160mg	40	5,770±1,730	38,900±11,100

注1) 慢性心不全における本剤の承認された用法及び用量はサクビトリルバルサルタンとして1回最大200mgを1日2回である。

注2) 国内で承認されたバルサルタン製剤の用法及び用量は1日1回40～80mg、1回最大160mgである。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈慢性心不全〉

##### 17.1.1 海外第III相試験（PARADIGM-HF試験）（成人）

アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬<sup>注1)</sup>を含む慢性心不全に関する既存治療下の左室駆出率（LVEF）が低下した外国人慢性心不全（HFrEF）患者<sup>注2)</sup> [NYHA心機能分類II～IV度、LVEF35%以下（試験開始後、40%以下より変更）] 8442例を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬から本剤又はエナラプリルに切り替えて投与し、生命予後改善効果を検証する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。実薬投与観察期では、エナラプリル10mg（忍容性に懸念がある場合は5mgから）1日2回<sup>注3)</sup>、本剤100mg 1日2回、200mg 1日2回を順に最長10週間投与し、ランダム化後、二重盲検治療期では目標用量（本剤200mg 1日2回又はエナラプリル10mg 1日2回）を投与した。目標用量に対して忍容でない場合は用量調節（本剤は50又は100mg 1日2回、エナラプリルは2.5又は5mg 1日2回）又は一時中断を可とし、忍容性が良好な最大用量を継続投与した。二重盲検治療期における治験薬の投与期間（中央値）は本剤群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月であった。

主要評価項目とした複合エンドポイント（心血管死又は心不全による初回入院）は、下表のとおりであった。

心血管死又は心不全による初回入院の結果

	本剤群 (4187例)	エナラプリル群 (4212例)	ハザード比* (95%信頼区間)
	n (発現割合%)		
心血管死又は心不全による初回入院	914 (21.83)	1117 (26.52)	0.80 ** (0.73, 0.87)

\*: ハザード比及びその95%信頼区間は、投与群と地域を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した。

\*\*\*: p < 0.0001。なお、投与群と地域を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した片側p値であり、第3回中間解析に割り当てられた有意水準（片側α = 0.001）に基づく。

二重盲検治療期の副作用発現頻度は、本剤群で21.65%（910/4203例）、エナラプリル群で23.08%（976/4229例）であった。主な副作用は低血圧（本剤群10.23%、エナラプリル群6.93%、以下同順）、高カリウム血症（4.59%、5.60%）、腎機能障害（2.78%、4.23%）であった<sup>12)</sup>。[5.1、5.2、7.1参照]

注1) アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬を4週間以上投与されている患者が組み入れ可能とされた。

注2) ①症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧が100mmHg未満の患者、②eGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者、③血清カリウム値が5.2mmol/L (mEq/L) を超える患者は除外された。

注3) 国内で承認されたエナラプリルの用法及び用量は5～10mgを1日1回である。

##### 17.1.2 国内第III相試験（PARALLEL-HF試験）（成人）

アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬<sup>注1)</sup>を含む慢性心不全に関する既存治療下のLVEFが低下した日本人慢性心不全（HFrEF）患者<sup>注2)</sup> (NYHA心機能分類II～IV度、LVEF35%以下) 225例を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬から本剤又はエナラプリルに切り替えて投与し、生命予後改善効果を検討する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。実薬投与観察期では本剤50mg 1日2回を2

週間投与し、ランダム化後、二重盲検治療期では本剤100mg 1日2回又はエナラプリル5mg 1日2回を4週間投与後、忍容性が良好な場合に目標用量（本剤200mg 1日2回又はエナラプリル10mg 1日2回<sup>注26)</sup>）に増量した。目標用量に対して忍容でない場合は用量調節（本剤は50又は100mg 1日2回、エナラプリルは2.5又は5mg 1日2回）又は一時中断を可とし、忍容性が良好な最大用量を継続投与した。二重盲検治療期における治験薬の投与期間（中央値）は本剤群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月であった。

主要評価項目とした複合エンドポイント（心血管死又は心不全による初回入院）は、本剤群（111例）の30例（27.03%）、エナラプリル群（112例）の28例（25.00%）に認められた。複合エンドポイント発現のエナラプリル群に対する本剤群のハザード比（95%信頼区間）\*は1.0881（0.6501、1.8212）であった。なお、本試験はハザード比の点推定値が1未満となることの確認を主たる目的とし、有意差検定を主たる目的とはしていない。

\*：ハザード比及びその95%信頼区間は、投与群及び層別因子であるスクリーニング時のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）（<1600pg/mL、≥1600pg/mL）を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した。

二重盲検治療期の副作用発現頻度は、本剤群で51.35%（57/111例）、エナラプリル群で31.25%（35/112例）であった。主な副作用は低血圧（本剤群17.12%、エナラプリル群4.46%、以下同順）、高カリウム血症（7.21%、7.14%）、腎機能障害（6.31%、7.14%）であった<sup>注14)</sup>。[5.1、5.2、7.1、7.2参照]

注14) アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬を4週間以上投与されている患者が組入れ可能とされた。

注25) ①症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧が100mmHg未満の患者、②eGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者、③血清カリウム値が5.2mmol/L（mEq/L）を超える患者は除外された。

注36) 国内で承認されたエナラプリルの用法及び用量は5～10mgを1日1回である。

### 17.1.3 国際共同第II/III相試験（PANORAMA-HF試験、二重盲検期）（小児）

左室収縮機能障害による小児慢性心不全患者<sup>注7)</sup>（生後1ヵ月～18歳未満）377例（日本人12例を含む）を対象に、本剤又はエナラプリルを漸増投与し、臨床イベント、症状、機能状態及びQOLに基づく複合評価項目（Global rank endpoint<sup>注8)</sup>）を用いてエナラプリルに対する本剤の相対的な有効性を検討する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した（本剤群187例、エナラプリル群188例）。組み入れられた被験者の主な基礎疾患は、特発性心筋症（本剤群34.22%、エナラプリル群32.98%、以下同順）、家族性心筋症（15.51%、15.96%）、先天性心疾患（11.23%、15.43%）、心筋炎（10.70%、14.89%）であった。また、前治療として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬が投与されていた患者割合は本剤群92.0%、エナラプリル群93.1%、投与されていなかった患者割合は本剤群8.0%、エナラプリル群6.9%であった。本剤（0.8～3.1mg/kg、又は50～200mg）又はエナラプリル（0.05～0.2mg/kg、又は2.5～10mg）を1日2回<sup>注9)</sup>、忍容性に依りて約2週間間隔で目標用量（用量範囲の最大用量）まで漸増し、52週間投与した。目標用量又は漸増用量に対して忍容でない場合は減量又は一時中断を可とし、忍容性が良好な最大用量を継続投与した。

主要評価項目としたGlobal rank endpointの成績は、下表のとおりであった。本剤群のエナラプリル群に対する優越性は検証されなかった。

Global rank endpointの解析結果

MWP (95%信頼区間)	MWO (95%信頼区間)	p値* (両側)
0.52 (0.47, 0.58)	0.907 (0.72, 1.14)	0.424

MWP: Mann-Whitney probability（マン・ホイットニー確率推定値）

は、本剤による治療を受けた場合の方が対照薬による治療を受けた場合より良い（Global rank endpointで定義した臨床的重症度が低い）状態となる確率の推定値。本試験ではランダム化時の修正年齢グループ（6歳以上18歳未満、2歳以上6歳未満、生後1ヵ月以上2歳未満）及びNYHA/Ross機能分類（クラスI/II、クラスIII/IV）を層別因子とした各層のMWPの加重和として定義した。

MWO: Mann-Whitney odds = (1-MWP)/MWP

\*:ランダム化時の修正年齢グループ及びNYHA/Ross機能分類を層別因子とした層別Wilcoxon順位和検定（有意水準5%（両側））。全体集団に対する層別Wilcoxon順位和検定の結果が有意である、かつ全体のMann-Whitney確率の点推定値が0.5より大きい（Mann-Whitneyオッズ点推定値が1より小さい）場合、エナラプリルに対する本剤の優越性が示されたと判断することとした。

Global rank endpointを構成するカテゴリー別の被験者数

内訳

	本剤群 (187例)	エナラプリル群 (188例)
	n（該当割合）	
カテゴリー1	19（10.16）	30（15.96）
カテゴリー2	18（9.63）	9（4.79）
カテゴリー3	20（10.70）	15（7.98）
カテゴリー4	45（24.06）	57（30.32）
カテゴリー5	85（45.45）	77（40.96）

二重盲検投与期に試験を途中で中止した被験者は、最後に生存が確認された日をイベント発現日としてカテゴリー1に分類される。ただし、緊急安全対策に伴う技術的な問題によりカテゴリー1のイベントがなく試験を中止した被験者は、カテゴリー1には分類されず、投与終了時における被験者の状態に基づき分類される。カテゴリー1及び2に分類されなかった被験者の投与52週後のNYHA/Ross機能分類、PGIS及びPedsQLの欠測値はLast observation carried forward（LOCF）法により補完する。

試験期間中の副作用発現頻度は、本剤群で26.74%（50/187例）、エナラプリル群で28.19%（53/188例）であった。主な副作用は低血圧（本剤群8.02%、エナラプリル群7.45%、以下同順）、浮動性めまい（4.81%、2.13%）、頭痛（2.14%、1.60%）、腎機能障害（2.14%、0.53%）であった<sup>15)</sup>。[5.3、5.4、7.1、9.7.1参照]

注7) NYHA心機能分類がII～IV（6歳～18歳未満）又はRoss分類がII～IV（6歳未満）の患者で体室が左室の二心室の患者。LVEFが40%以下、又は左室内径短縮率が20%以下（試験開始後、それぞれ45%、22.5%に変更）が組入れ可能とされ、①単心室又は体室が右室の患者、②拘束型又は肥大型心筋症を有する患者、③末手術の閉塞性弁又は重度の逆流性弁（大動脈弁、肺動脈弁又は三尖弁）疾患、若しくは重大な左室流出路閉塞又は大動脈弓閉塞を有する患者、④症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧が年齢別に算出した収縮期血圧の下位5%分位点<sup>16)</sup>未満、⑤血清カリウム値が5.3 mmol/L（mEq/L）を超える患者は除外された。

注8) 臨床イベント（死亡、心臓移植待機リスト（UNOS）への登録、循環又は呼吸の機械的補助の必要性）、心不全の悪化、NYHA/Ross

機能分類、重症度に関する患者の全般的印象 (PGIS)、及び健康関連QOL指標 (PedsQL) の身体機能ドメインに基づき、臨床的な重症度の高い順に患者を5つの階層的なカテゴリーに順位付けし、評価する複合評価項目。各カテゴリーの内容は以下のとおり。

カテゴリー1: 死亡、UNOSのステータス1Aに登録又はそれに相当、試験終了時に生命維持のために補助人工心臓 (VAD) / 体外式膜型人工肺 (ECMO) / 機械的換気 / 大動脈内バルーンポンプが必要  
 カテゴリー2: 心不全の悪化 (心不全の治療強化\*が必要な心不全悪化の症状及び徴候)。カテゴリー2はさらに重症度の高い順に、ICUへの入院が必要なもの、ICU以外への入院が必要なもの、入院を必要としないものに細分化、順位付けされる。

\*心不全の悪化に対する治療には利尿薬、血管拡張薬、昇圧薬、強心薬の静脈内投与、機器的補助又は循環補助の施術 (限外濾過、血液透析、VAD、ECMO、大動脈内バルーンポンプ、機械的換気等) が含まれる。経口薬の場合は、利尿薬の新規投与又は維持量の50%以上の増量が2週間以上継続する場合に該当する。

カテゴリー3~5: 順にNYHA/Ross機能分類又はPGISの悪化、NYHA/Ross機能分類及びPGISの変化なし、NYHA/Ross機能分類又はPGISの改善 (いずれも悪化なし)。変化の程度が同じ場合は、さらにPedsQLの身体機能ドメインを用いて同一カテゴリー内での順位付けを行う。いずれも最終評価時点におけるベースラインとの比較。

注9) エナラプリルの小児への適応は国内未承認である。

## 〈高血圧症〉

### 17.1.34 国内第 III 相試験

軽症又は中等症の日本人本態性高血圧症患者1161例 (新たに高血圧症と診断された患者3例、高血圧症の既往を有する患者1158例<sup>注410)</sup>) を対象に、本剤200mg、400mg、又はオルメサルタン20mgを投与し、降圧効果を検討する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。ランダム化後、二重盲検治療期では本剤200mg1日1回、本剤400mg1日1回 (本剤200mg1日1回を1週間投与後に400mgに増量) 又はオルメサルタン20mg1日1回を8週間投与した。

主要評価項目とした投与8週時 (LOCF\*) の平均坐位収縮期血圧のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 (標準誤差)) は、本剤200mg群で-18.21 (0.702)mmHg、オルメサルタン20mg群で-13.20 (0.700)mmHgであった。本剤200mg群とオルメサルタン20mg群の群間差 (最小二乗平均値 (標準誤差)) は-5.01 (0.991)mmHgであり、本剤200mg群でのオルメサルタン20mgに対する優越性が検証された。

\* LOCF: Last observation carried forward

投与8週時の平均坐位血圧のベースラインからの変化量

投与群 (n=例数)	平均坐位血圧 (mmHg)					
	収縮期			拡張期		
	投与前値	変化量	オルメサルタン20mgに対する群間差*	投与前値	変化量	オルメサルタン20mgに対する群間差*
本剤 200 mg (n=387)	157.7 ± 6.89	-18.21 ± 0.702	-5.01±0.991 (-6.949, - 3.061) p<0.001*	94.3 ± 9.38	-7.76 ± 0.404	-1.85±0.571 (-2.976, - 0.734)
本剤 400 mg (n=385)	158.4 ± 7.29	-20.18 ± 0.704	-6.97±0.993 (-8.922, - 5.025)	94.8 ± 9.76	-8.79 ± 0.406	-2.89±0.572 (-4.008, - 1.762)
オルメ サルタ ン20 mg (n=389)	157.6 ± 6.77	-13.20 ± 0.700	-	93.8 ± 9.65	-5.91 ± 0.404	-

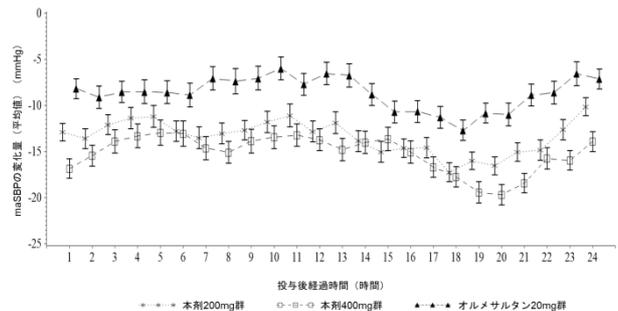
投与前値: 平均値±標準偏差

変化量、オルメサルタン20mgに対する群間差: ベースライン値を共変量としたANCOVAモデルにより算出した最小二乗平均値 (LSMean) ±標準誤差

\* () 内は両側95%信頼区間

#有意水準0.05に基づく仮説検定の結果。

本剤200mg群での投与8週時 (LOCF) の24時間自由行動下測定による平均収縮期血圧 (maSBP) のベースラインからの変化量 (平均値) は、24時間にわたるすべての時点で、オルメサルタン20mg群に比べて大きかった。本剤400mg群の変化量は、ほとんどの時点で本剤200mg群に比べて大きかった。



投与8週時のmaSBPの変化量 (平均値) の24時間推移 (平均値±標準誤差)

治療期の副作用発現頻度は、本剤200mg群で4.7% (18/387例)、本剤400mg群で4.4% (17/385例)、及びオルメサルタン20mg群で4.4% (17/389例)であった。主な副作用は、回転性めまい (本剤200mg群0.5%、本剤400mg群0%、オルメサルタン20mg群0%、以下同順)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (0.3%、0.3%、0.5%)、血圧上昇 (0%、0%、0.5%)、高カリウム血症 (0.5%、0.3%、0%)、体位性めまい (0%、0.3%、0.5%)、浮動性めまい (0.5%、0%、0%)、そう痒症 (0%、0.5%、0%)であった<sup>注410)</sup>。 [7.35参照]

注410) 新たに高血圧症と診断された患者: 観察期開始時及び治療期開始時の平均坐位収縮期血圧がいずれも150mmHg以上180mmHg未満の患者

高血圧症の既往を有する患者: スクリーニングの少なくとも4週間前から降圧薬の投与を受けておらず、観察期開始時及び治療期開始時の平均坐位収縮期血圧がいずれも150mmHg以上180mmHg未満の患者。またはスクリーニング前4週間以内に降圧薬を使用しており、治療期開始時直前の来院時の平均坐位収縮期血圧が140mmHg以上180mmHg未満、かつ治療期開始時の平均坐位収縮期血圧が150mmHg以上180mmHg未満の患者

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

サクビトリルバルサルタンは、サクビトリル及びバルサルタンに解離して、それぞれネプリライシン (NEP) 及びアンジオテンシンIIタイプ1 (AT<sub>1</sub>) 受容体を阻害する。サクビトリルは、エステラーゼによりNEP阻害の活性体であるsacubitrilatに速やかに変換される。NEP阻害は、血管拡張作用、利尿作用、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) 抑制作用、交感神経抑制作用、心肥大抑制作用、抗線維化作用、及びアルドステロン分泌抑制作用を有するナトリウム利尿ペプチドの作用亢進に寄与する。バルサルタンのAT<sub>1</sub>受容体拮抗作用は、血管収縮、腎ナトリウム・体液貯

留、心筋肥大、及び心血管リモデリング異常に対する抑制作用をもたらす。

## 18.2 ナトリウム利尿ペプチド系及び RAAS に対する作用

- 18.2.1 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) を持続静注したラットにサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したとき、用量依存的に血漿中 ANP 濃度が上昇した<sup>46)19)</sup>。
- 18.2.2 低ナトリウム食飼育イヌにサクビトリルバルサルタンを反復経口投与したとき、溶媒投与の対照群と比較して有意な血漿中 cGMP 濃度の上昇及び血漿中アルドステロン濃度の低下がみられた<sup>46)19)</sup>。

## 18.3 利尿作用

- 18.3.1 生理食塩水を持続静注したラットにサクビトリルを十二指腸内投与したとき、ANP 投与による尿中ナトリウム排泄は溶媒投与の対照群と比較して有意に増強された<sup>47)20)</sup>。
- 18.3.2 正常イヌに sacubitrilat を静脈内投与したとき、ANP 投与による利尿及び尿中ナトリウム排泄は溶媒投与の対照群と比較して有意に増強された<sup>48)21)</sup>。

## 18.4 心筋肥大抑制作用

アンジオテンシン II を介して誘発されるラット心筋細胞の肥大は、sacubitrilat 及びバルサルタン併用投与により抑制された<sup>49)22)</sup>。

## 18.5 抗線維化作用

アンジオテンシン II を介して誘発されるラット心線維芽細胞のコラーゲン産生は、sacubitrilat 及びバルサルタンの併用投与により抑制された<sup>49)22)</sup>。

## 18.6 降圧作用

- 18.6.1 ヒトレニン及びヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を導入したダブルトランスジェニックラットにサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したとき、用量依存的な降圧作用が認められた<sup>20)23)</sup>。
- 18.6.2 高血圧自然発症ラットにサクビトリルバルサルタンを 14 日間反復経口投与したとき、バルサルタンを単独投与した対照群と同程度の降圧作用が認められた<sup>24)24)</sup>。
- 18.6.3 Dahl 食塩感受性ラットにサクビトリルバルサルタンを 14 日間反復経口投与したとき、バルサルタンを単独投与した対照群よりも有意な降圧作用が認められた<sup>25)25)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 (Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate)

化学名

Monosodium 4-{[(2*S*, 4*R*)-1-(biphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-yl]amino}-4-oxobutanoate - disodium (2*S*)-3-methyl-2-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-1-yl-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}pentanamido)butanoate (1/1) hemipentahydrate

分子式

$C_{24}H_{28}NNaO_5 \cdot C_{24}H_{27}N_5Na_2O_3 \cdot 2\frac{1}{2} H_2O$

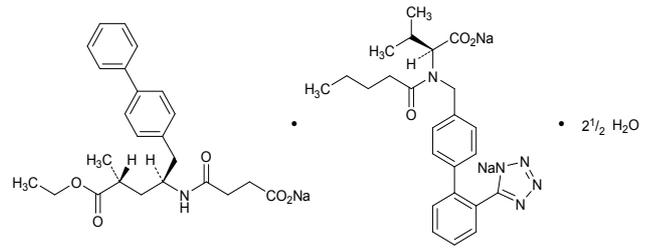
分子量

957.99

性状

白色の粉末である。

化学構造式：



## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈エンレスト錠50mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈エンレスト錠100mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [瓶、バラ]

〈エンレスト錠200mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

〈エンレスト粒状錠小児用12.5mg〉

カプセル型容器30個 [カプセル型容器10個 (PTP) × 3]

〈エンレスト粒状錠小児用31.25mg〉

カプセル型容器30個 [カプセル型容器10個 (PTP) × 3]

## 23. 主要文献

- 1) 阿部真也ほか：周産期医学． 2017； 47： 1353-1355 [20230027]
- 2) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌． 2021； 29： 49-54 [20230028]
- 3) Sheps, S.G. et al. : Arch. Intern. Med. 1997； 157 (21)： 2413-2446 [20003680]
- 4) Briggs, G.G. et al. : Ann. Pharmacother. 2001； 35 (7-8)： 859-861 [20022566]
- 5) Akahori M, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017； 42 (3)： 407-416 [20200233]
- 6) 社内資料：小児の薬物動態 (CTD2.7.2.2.2.1) [20230143]
- 7) 社内資料：メトホルミンとの薬物間相互作用 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.2) [20210076]
- 8) Ayalasmayajula S, et al. : Clin Pharmacokinet. 2017； 56 (12)： 1461-1478 [20200234]
- 9) 社内資料：健康成人の尿中濃度 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.1.4) [20200235]
- 10) Ayalasmayajula S, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017； 42 (2)： 309-318 [20200236]
- 11) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験 (VAL489A1102試験) [20130476]
- 12) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験 (VNP489A2106試験) [20200252]
- 13) 社内資料：海外第III相試験 (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2) [20200237]
- 14) 社内資料：国内第III相試験 (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1) [20200238]
- 15) 社内資料：国際共同第II/III相試験 (CTD2.7.6.4.1.1) [20230144]

16) Kleinman ME, et al.: Circulation 2010 ;122 (18 Suppl 3) : S876-908 [20230148]

17) 社内資料：国内第III相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4.1.4） [20210047]

18) 社内資料：ラット血漿中ANP濃度に対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.3.3） [20200239]

19) 社内資料：低ナトリウム食飼育イヌの血漿中cGMP及びアルドステロンに対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.6.2） [20200240]

20) 社内資料：ラットのANP誘発尿中ナトリウム排泄に対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.4.2） [20200241]

21) Ksander GM, et al.: J. Med. Chem. 1995; 38 (10) : 1689-1700 [20200242]

22) von Lueder TG, et al.: Circ. Heart Fail. 2013; 6 (3) : 594-605 [20200243]

23) 社内資料：ダブルトランスジェニックラットにおける降圧作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.5.7） [20200244]

24) 社内資料：高血圧自然発症ラットにおける降圧作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.5.7） [20200245]

25) 社内資料：Dahl食塩感受性ラットにおける降圧作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.5.7） [20200246]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト  
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30  
（祝祭日及び当社休日を除く）

[www.novartis.co.jp](http://www.novartis.co.jp)

大塚製薬株式会社 医薬情報センター  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4  
品川グランドセントラルタワー  
電話 0120-189-840

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社  
東京都港区虎ノ門1-23-1

##### 26.2 提携

大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2-9

## 目 次

目 次	2
1 効能又は効果の案及びその設定根拠	3
1.1 効能又は効果の案，並びに効能又は効果に関連する注意の案	3
1.2 効能又は効果の案の設定根拠	4
1.3 効能又は効果に関連する注意の案の設定根拠	5
2 用法及び用量の案及びその設定根拠	6
2.1 用法及び用量の案	6
2.2 用法及び用量の案の設定根拠	6
2.2.1 米国の用法・用量の設定根拠	6
2.2.2 国内の用法・用量の設定根拠	7
2.2.3 使用する製剤について	8
2.3 用法及び用量に関連する注意の案	10
2.4 用法及び用量に関連する注意の案の設定根拠	11

## 1 効能又は効果の案及びその設定根拠

### 1.1 効能又は効果の案，並びに効能又は効果に関連する注意の案

#### 4. 効能又は効果

〈エンレスト錠 50mg・100mg・200mg〉

##### 成人

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

##### 小児

慢性心不全

〈エンレスト錠 100mg・200mg〉

高血圧症

〈粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg〉

##### 小児

慢性心不全

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈成人の慢性心不全〉

5.1 本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。〔2.2、8.1、17.1.1、17.1.2 参照〕

5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。〔17.1.1、17.1.2 参照〕

〈小児の慢性心不全〉

5.3 本剤投与開始前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を投与されている場合はそれらの薬剤から切り替え、投与されていない場合は患者の状態を観察しながら本剤を慎重に投与すること。〔2.2、8.1、17.1.3 参照〕

5.4 小児の慢性心不全の治療に十分な知識及び経験を有し、「臨床成績」の項の内容及び臨床試験に組み入れられた患者の背景（基礎疾患や心不全の病態、前治療、収縮期血圧等）を十分に理解した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。〔17.1.3 参照〕

〈高血圧症〉

5.53 過度な血圧低下のおそれ等があり、原則として本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

（下線部：追記、取消線：削除）

## 1.2 効能又は効果の案の設定根拠

LCZ696 は、「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」を効能又は効果として 2020 年 6 月に承認され、成人慢性心不全の治療薬として使用されている。

小児慢性心不全に対する LCZ696 の有効性及び安全性は、生後 1 ヶ月以上の左室収縮機能障害（LVSD）による小児慢性心不全患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（B2319 試験，以下 PANORAMA-HF 試験）及び成人の左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者を対象とした外国第 III 相試験（B2314 試験，以下 PARADIGM-HF 試験）に基づき評価した。

PANORAMA-HF 試験では主に以下の結果が示された（2.5-6.2.1 項）。

- 主要評価項目である Global rank endpoint（死亡，心イベント，症状，機能状態及び QOL に基づく 5 つの階層的カテゴリーを構成要素とした複合評価項目）について，統計学的に有意ではなかったものの，数値的に LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも優れていた。
- Global rank endpoint の内訳では，臨床的により重度な Category 1（死亡，心臓移植待機リストへの登録，機械的換気又は呼吸補助の必要性）のイベントが認められた被験者の割合は，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも低かった。
- NYHA/Ross 機能分類及び Patient Global Impression of Severity（PGIS）では，ベースラインから 52 週時の変化について，両群ともに改善又は安定している被験者の割合が高く，投与群間に差はみられなかった。
- 被験者報告及び保護者報告による Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）スコアのベースラインからの変化量は，LCZ696 群では 36 週及び 52 週時に臨床的に意味のある最小変化量を上回っており，ベースラインからの QOL の改善がみられたが，エナラプリル群では臨床的に意味のある改善はみられなかった。

また，心不全バイオマーカーの一つである NT-proBNP 値の経時的な低下が両群でみられた。NT-proBNP 値の低下は小児及び成人で一致しており，小児及び成人ともに NT-proBNP 値の変化量と臨床イベント発現リスクとの間に関連性がみられたこと等から，NT-proBNP をブリッジングバイオマーカーとして成人 HFrEF 患者で確立された LCZ696 の臨床的ベネフィットを小児慢性心不全患者に外挿することは妥当であると考えた（2.5-6.2 項）。

これらの国内外臨床試験成績に基づき，LCZ696 の小児慢性心不全に対する有効性が示された。なお，成人では，LCZ696 の投与対象は ACE 阻害薬又は ARB，β遮断薬等を含む標準的治療がなされ，状態の安定した患者であるのに対し，小児では，国内で小児慢性心不全に対して承認された薬剤はなく，成人のように標準的治療を受けている患者に限定する必要はないと考え，効能又は効果は成人と小児を分けて設定した。また，1 歳未満の被験者は少なく（LCZ696 の投与を受けた被験者は 5 名），これらの患者における LCZ696 の有益性について結論付けることは困難であったことから，投与対象は 1 歳以上とし，用法及び用量の項でその旨を記載した。

### 1.3 効能又は効果に関連する注意の案の設定根拠

成人では、LCZ696 投与時の低血圧等の発現リスクが ACE 阻害薬又は ARB の前治療のある患者よりも前治療のない患者で高くなる可能性が考えられたこと、また ACE 阻害薬又は ARB の前治療のない日本人慢性心不全患者における LCZ696 の投与経験が得られていなかったこと等から、LCZ696 は ACE 阻害薬又は ARB の前治療により忍容性が確認された患者に、ACE 阻害薬又は ARB から切り替えて投与する薬剤とされた。

一方、小児では、国内で小児慢性心不全に対して承認された薬剤はないことから、成人のように ACE 阻害薬又は ARB からの切替えを前提とすることは適切ではなく、治療機会の喪失につながりかねないと考えられる。PANORAMA-HF 試験において、LCZ696 群で 15 名（10%未満）と限られるものの ACE 阻害薬及び ARB の前治療のない患者が組み入れられ、ACE 阻害薬又は ARB の前治療の有無により有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった（2.7.4-5.3 項）こと、PANORAMA-HF 試験で示された小児慢性心不全患者における LCZ696 の安全性は、成人慢性心不全と概ね同様であったことから、小児では ACE 阻害薬又は ARB を投与されていない患者を投与対象に含め、患者の状態を観察し、慎重に投与するよう注意喚起した。

## 2 用法及び用量の案及びその設定根拠

### 2.1 用法及び用量の案

#### 6. 用法及び用量

〈慢性心不全〉

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回 50mg を開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4週間の間隔で段階的に1回 200mg まで増量する。1回投与量は 50mg、100mg 又は 200mg とし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

通常、1歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1回投与量）

体重	開始用量	第1漸増用量	第2漸増用量	目標用量
40kg 未満	0.8mg/kg	1.6mg/kg	2.3mg/kg	3.1mg/kg
40kg 以上 50kg 未満	0.8mg/kg	50mg	100mg	150mg
50kg 以上	50mg	100mg	150mg	200mg

〈高血圧症〉

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回 200mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は1回 400mg を1日1回とする。

（下線部：追記）

### 2.2 用法及び用量の案の設定根拠

#### 2.2.1 米国の用法・用量の設定根拠

すでに承認されている米国の小児慢性心不全に対する用法及び用量は、Table 2-1 に示す用量を1回用量として1日2回投与し、忍容性が認められる場合は目標用量まで漸増するものである。

Table 2-1 米国の添付文書における LCZ696 用量（1回投与量）

体重	開始用量	第2用量	目標用量
40 kg 未満	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.1 mg/kg
40 kg 以上 50 kg 未満	50 mg	100 mg	150 mg
50 kg 以上	100 mg	150 mg	200 mg

用量は1回投与量。米国では LCZ696 は配合剤として扱われているため、固定用量は各成分（サクビトリル／バルサルタン）の用量が表示されている（例：100 mg は 49/51 mg）が、ここでは国内表記に合わせて総用量として表示した。

成人及び小児慢性心不全患者を対象とした母集団解析により，成人の拡張型心筋症（DCM）を伴う HFrEF 患者に LCZ696 の推奨目標用量（1 回 200 mg，1 日 2 回）を投与したとき，LVSD による小児慢性心不全患者に PANORAMA-HF 試験で用いた体重あたりの目標用量（1 回 3.1 mg/kg，1 日 2 回）を投与したときの定常状態における sacubitrilat 及びバルサルタンの曝露量は同程度であることが示された（2.5-3.1.1 項）。また，相当量の LCZ696 を投与したとき，sacubitrilat 及びバルサルタンのトラフ濃度と血漿中 NT-proBNP の曝露-反応関係は，成人患者集団と小児患者集団で一致すると考えられた（2.5-3.2 項）。よって，1 歳以上の小児患者に対する目標用量は成人患者における推奨用量と同程度の曝露量が期待できる 3.1 mg/kg を 1 日 2 回とし，PANORAMA-HF 試験で用いた用量漸増法に従い，開始用量，漸増用量，及び目標用量をそれぞれ 1.6 mg/kg（ACE 阻害薬又は ARB で治療されていない，あるいは低用量で治療中の患者，及び重度の腎機能障害を有する患者等の特殊な患者では 0.8 mg/kg から開始して 1.6 mg/kg に増量），2.3 mg/kg，3.1 mg/kg（1 日 2 回）に設定した。

しかしながら，服薬時の利便性等を考慮し，可能な限り多くの患者で体重あたりの用量に準じた用量を既承認の錠剤を用いて投与可能とするため，以下を踏まえた FDA との協議に基づき，体重 40 kg 以上の患者に対しては固定用量を設定した。なお，成人慢性心不全患者では，体重は LCZ696 投与後の sacubitrilat 及びバルサルタンの PK に対して，臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（1.13.1-1-2.7.2-3.2.3 項）。

- 体重 40 kg 以上 50 kg 未満の患者：1 回 50 mg，1 日 2 回で投与を開始し，1 回 100 mg への漸増を経て 1 回 150 mg まで増量する。これらの患者に 50 mg を投与すると，体重あたりの用量（1.6 mg/kg）と比べて約 22～37%低い（たとえば 40 kg の患者では 64 mg 投与するところ，50 mg はその 78%に該当），100 mg に漸増後は体重あたりの用量（2.3 mg/kg）と比べて約-13%～+9%の範囲であり，目標用量である 150 mg では体重あたりの用量（3.1 mg/kg）と比べて約-3%～+21%の範囲となり，この体重幅の患者での投与量は少なくとも目標用量と比べて過少とはならない。
- 体重が 50 kg 以上の患者：1 回 100 mg，1 日 2 回で投与を開始し，1 回 150 mg への漸増を経て成人の目標用量である 1 回 200 mg まで増量する。200 mg は，たとえば体重が 50 kg の患者では体重あたりの用量（3.1 mg/kg）に基づき算出した投与量 155 mg と比べて約 29%高いが，55 kg の患者では体重に応じた投与量は 170.5 mg であり，約 17%高いにとどまる。

## 2.2.2 国内の用法・用量の設定根拠

PANORAMA-HF 試験（Part 2）の日本人小児患者（6 名）に，LCZ696 を 3.1 mg/kg で 1 日 2 回投与したときの定常状態の曝露量（AUC<sub>tau</sub>，C<sub>max</sub>，及び C<sub>min</sub>）の推定値は，非日本人の小児患者集団と類似しており（2.5-3.1.1 項），安全性上のリスクは管理可能と考えられること（2.5-6.3 項），日本人健康成人と非日本人健康成人の薬物動態に民族差はない（1.13.1-1-2.7.2-3.2.7 項）

ことから、外国の小児慢性心不全に対する用法及び用量を日本人にも適用できると考えた。ただし、外国での成人慢性心不全に対する一般的な開始用量は1回100 mg、1日2回であるのに対し、国内では1回50 mg、1日2回であることを考慮し、国内の小児慢性心不全に対する用法及び用量としては、すべての体重カテゴリーで外国よりも1段階低い開始用量を追加設定し、より低用量から開始することとした。また、成人と同様、本剤は患者の状態に応じて増量の可否を慎重に判断することが適切と考え、忍容性が認められる場合に目標用量まで増量、忍容性に応じて適宜減量と設定した。漸増方法については、PANORAMA-HF試験では忍容性に応じて約2週間ごとに漸増する計画であったが、実際にはより緩徐に増量された（2.7.4-1.2.2項）ことを踏まえ、成人と同様に2～4週間で漸増することとした。

### 2.2.3 使用する製剤について

体重あたりの用量での投与が必要な小児患者では、カプセル型容器の中に有効成分3.125 mgを含有する粒形の製剤をそれぞれ4粒及び10粒ずつ含む粒状錠小児用12.5 mg及び31.25 mgを使用する。

粒状錠の使用にあたっては、製剤中に含有する粒単位での使用や用量調整は行わず、2規格の粒状錠小児用（12.5 mg又は31.25 mg）の組み合わせで構成できる用量で、体重あたりの用量に基づき算出した投与量（体重に応じた投与量）に最も近い用量を投与する。4と10の組み合わせにより8以上のすべての偶数が構成できることから、8以上、すなわち25 mg（3.125 mgを8粒）以上の用量は実質2粒（6.25 mg）ごとの用量調整となり、体重に応じた投与量と比べて生物学的同等性の許容域とされる±20%を大きく下回る範囲で設定できる。一方、25 mg未満の用量は12.5 mg（粒状錠小児用12.5 mgを1つ）又は25 mg（粒状錠小児用12.5 mgを2つ）のいずれかを投与することになるため、体重に応じた投与量と比べて±20%を超える乖離が生じる場合がある。しかしながら該当患者は限られ、また、乖離が生じる場合でも、Table 2-2に示すとおり、体重12 kg以上であればいずれの用量も体重に応じた投与量と比べて約30%の範囲であり、体重12 kg未満の患者においても第1漸増用量（1.6 mg/kg）以降は約30%の範囲で調整可能である。よって、粒状錠小児用12.5 mg又は31.25 mgの組み合わせにより大部分の患者への投与が可能と考える。

体重12 kg未満の患者の開始用量等、体重に応じた投与量と粒状錠で投与できる用量との乖離が大きく粒状錠でも対応が難しいと考えられる場合は、既承認錠を粉砕して投与又は粉砕懸濁した液剤を投与する。また、粒状錠が入手できない場合及び小児適応の承認後に粒状錠を上市するまでの期間も同様に既承認錠を粉砕して投与又は粉砕懸濁した液剤を投与する。

以上のように、大部分の小児患者では、基本的に粒状錠を用いて本剤を投与する。ただし、体重40 kg以上50 kg未満の第1漸増用量以降、及び体重50 kg以上の患者のすべての用量については、2.2.1項で述べたとおり服薬時の利便性等を考慮した固定用量を設定しているため、既承認錠の使用も可能である。また、これらの製剤で対応できない場合は既承認錠の粉砕や粉砕懸濁した液剤を使用する。

Table 2-2 粒状錠を用いた用量

体重 (kg)	開始用量 (0.8 mg/kg)		第1漸増用量 (1.6 mg/kg)		第2漸増用量 (2.3 mg/kg)		目標用量 (3.1 mg/kg)	
	用量	粒状錠による用量 割合*	用量	粒状錠による用量 割合*	用量	粒状錠による用量 割合*	用量	粒状錠による用量 割合*
9	7.2	12.5 (12.5×1) 174%	14.4	12.5 (12.5×1)	20.7	25 (12.5×2) 121%	27.9	31.25 (31.25×1)
10	8	12.5 (12.5×1) 156%	16	12.5 (12.5×1) 78%	23	25 (12.5×2)	31	31.25 (31.25×1)
11	8.8	12.5 (12.5×1) 142%	17.6	12.5 (12.5×1) 71%	25.3	25 (12.5×2)	34.1	31.25 (31.25×1)
12	9.6	12.5 (12.5×1) 130%	19.2	25 (12.5×2) 130%	27.6	31.25 (31.25×1)	37.2	37.5 (12.5×3)
13	10.4	12.5 (12.5×1) 120%	20.8	25 (12.5×2)	29.9	31.25 (31.25×1)	40.3	43.75 (31.25×1 +12.5×1)
14	11.2	12.5 (12.5×1)	22.4	25 (12.5×2)	32.2	31.25 (31.25×1)	43.4	43.75 (31.25×1 +12.5×1)

\* 粒状錠を用いた用量の体重に応じた用量に対する割合が±20%を超える場合に実数を示し，約30%の範囲で調整可能な用量を黄色網かけ，調整できない用量を灰色網かけで示す。

1歳児の平均体重は8.71 kg（女子）又は9.28 kg（男子）（厚生労働省 乳幼児身体発育調査 平成22年）

## 2.3 用法及び用量に関連する注意の案

### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性心不全〉

7.1 次の患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断すること。

- 腎機能障害（eGFR 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）のある患者 [7.2、7.3、9.2.1、9.2.2 参照]
- 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者 [7.2、7.3、9.3.2 参照]
- 血圧が低い患者 [7.2、7.3、8.2、9.1.4、11.1.3、17.1.1-17.1.3、~~17.1.2~~ 参照]

7.2 本剤の増量は、臨床試験で用いられた血圧、血清カリウム値及び腎機能に関する以下の基準も目安に検討すること。 [7.1、8.2、17.1.2、17.1.3 参照]

成人の臨床試験で用いられた増量時<sup>※</sup>の基準

血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 95mmHg 以上
血清カリウム値	5.4mEq/L 以下
腎機能	eGFR 30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上かつ eGFR の低下率が 35%以下

※ 1 回 50mg から 1 回 100mg への増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

小児の臨床試験で用いられた増量時<sup>※</sup>の基準

血圧	収縮期血圧が以下の値超 ・ 1 歳以上 10 歳未満：70mmHg+2×年齢 ・ 10 歳以上：90mmHg
血清カリウム値	5.4mEq/L 以下
腎機能	eGFR が以下の値以上かつ eGFR の低下率が 35%未満 ・ 12 ヶ月以上 19 ヶ月未満：31mL/min/1.73m <sup>2</sup> ・ 19 ヶ月以上 19 歳未満：38mL/min/1.73m <sup>2</sup>

※ 目標用量に到達するまでの各段階の増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

7.3 小児のうち、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が投与されている患者では、これらの用量や忍容性、及び患者の状態を踏まえ、医師が適切と判断した場合には、第 1 漸増用量から投与を開始することもできる。 [7.1、8.2 参照]

7.4 粒状錠小児用を用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。

- 最低用量は 12.5mg とし、用法及び用量で規定した投与量に最も近い用量となるよう、粒状錠小児用 12.5mg と 31.25mg を組み合わせて投与すること。
- カプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、容器内の粒状錠のみを全量投与すること。 [14.2.2 参照]

〈高血圧症〉

(略)

(下線部：追記、取消線：削除)

## 2.4 用法及び用量に関連する注意の案の設定根拠

成人と同様，小児慢性心不全患者においても，腎機能障害患者（eGFR 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満），中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び血圧が低い患者に投与する場合には，血圧，血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察する必要がある。重度の肝機能障害患者への投与は禁忌である。これらの注意を要する患者は後述の根拠に基づき設定しており，PANORAMA-HF 試験で示された小児慢性心不全患者における LCZ696 の安全性は，成人慢性心不全と概ね同様であったことから，同じ注意を適用することが適切と考える。

また，増量可否の判断の目安として，7.2 項に PARALLEL-HF 試験で用いた増量時の基準を示しているが，当該項は成人用の情報であることを記載した。小児では疾患の状態が変動しやすく，また治療薬の変更時には一時的な効果の減弱による状態悪化も懸念される。PANORAMA-HF 試験では ACE 阻害薬又は ARB が投与されていた患者は 1.6 mg/kg を 1 日 2 回で投与開始した（ACE 阻害薬又は ARB で治療されていない，あるいは低用量で治療中の患者では 0.8 mg/kg から開始）ことから，患者の状態や治療内容に応じて第 1 漸増用量から投与を開始することも考慮するよう 7.3 項に記載した。加えて，慢性心不全の治療では，小児でもβ遮断薬，利尿薬等の心不全治療薬が併用されることがあるため，忍容性を確認しながら本剤又は併用薬の用量調節を行う必要があることを記載し，注意喚起した。

さらに，粒状錠の使用に関する注意を 7.4 項に記載し，注意喚起した（2.2.3 項）。

### 腎機能障害のある患者

腎機能障害（eGFR 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満）は心不全患者の多くにみられ，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）を抑制する薬剤は腎機能障害を悪化させる可能性がある。成人慢性心不全患者を対象とした臨床試験の併合データでは，腎機能障害に関連する有害事象のほとんどが軽度又は中等度であったものの，部分集団解析によると，eGFR が低い，すなわち腎機能の障害度（重症度）が高いほど，腎機能障害に関連する有害事象の発現率が高く（1.13.1-1-2.7.4-2.1.5.1.2 項），また，重度の腎機能障害患者では，健康被験者と比べて sacubitrilat の AUC が約 2.7 倍に増加した。腎機能障害のある患者では本剤の曝露量が増加するおそれがあること（1.13.1-1-2.7.2-2.4.1.4 項），腎機能障害に関連する有害事象の発現リスクがあることから，患者の状態を十分に観察し，増量の可否を慎重に判断することを現行添付文書で注意喚起している。

### 中等度の肝機能障害のある患者

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）では，健康被験者と比べてサクビトリル，sacubitrilat 及びバルサルタンの AUC が，それぞれ約 3.4 倍，約 1.9 倍及び約 2.1 倍に増加した（1.13.1-1-2.7.2-2.4.1.2 項）。よって，これらの患者では本剤の曝露量が増加するおそれがあるため，患者の状態を十分に観察し，増量の可否を慎重に判断することを現行添付文書で注意喚起している。

### 血圧が低い患者

日本人成人慢性心不全患者を対象とした PARALLEL-HF 試験において，LCZ696 の重要な特定されたリスクである低血圧に関連する有害事象の発現率はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高かった。LCZ696 群で発現した低血圧のうち重篤な事象，投与中止に至った事象は少なく，低血圧の多くは管理可能であったものの，初回発現時期別では二重盲検治療期の投与開始 1 ヶ月（LCZ696 1 回 100 mg ， 1 日 2 回への増量後約 4 週）以内に多かったことから，投与開始時及び増量時には注意を要すると考えられた。また，PARALLEL-HF 試験及び PARADIGM-HF 試験において同様に，LCZ696 群の低血圧に関連する有害事象の発現率はベースラインの収縮期血圧（SBP）が低いほど高くなる傾向がみられていた。以上を踏まえ，低血圧の発現リスクを最小化するため，SBP が低い患者では患者の状態を十分に観察し，増量の可否を慎重に判断することを現行添付文書で注意喚起している（1.13.1-1-2.7.4-2.1.5.1.1 項）。

## 目 次

目 次	2
1 使用上の注意（案）及びその設定根拠について	3
2 「2. 禁忌」欄	3
2.1 「2. 禁忌」	3
2.2 「2. 禁忌」の設定根拠	3
3 「9.4 生殖能を有する者」欄	3
3.1 「9.4 生殖能を有する者」	3
3.2 「9.4 生殖能を有する者」の設定根拠	4
4 「9.7 小児等」欄	4
4.1 「9.7 小児等」	4
4.2 「9.7 小児等」の設定根拠	4
5 「10.1 併用禁忌」欄	5
5.1 「10.1 併用禁忌」	5
5.2 「10.1 併用禁忌」の設定根拠	5
6 「11. 副作用」欄	6
6.1 「11.1 重大な副作用」欄	6
6.1.1 「11.1 重大な副作用」	6
6.1.2 「11.1 重大な副作用」の設定根拠	7
6.2 「11.2 その他の副作用」欄	7
6.2.1 「11.2 その他の副作用」	7
6.2.2 「11.2 その他の副作用」の設定根拠	8
7 「14. 適用上の注意」欄	8
7.1 「14.1 薬剤調製時の注意」欄	8
7.1.1 「14.1 薬剤調製時の注意」	8
7.1.2 「14.1 薬剤調製時の注意」の設定根拠	8
7.2 「14.2 薬剤交付時の注意」欄	8
7.2.1 「14.2 薬剤交付時の注意」	8
7.2.2 「14.2 薬剤交付時の注意」の設定根拠	9
8 「15.2 非臨床試験に基づく情報」欄	9
8.1 「15.2 非臨床試験に基づく情報」	9
8.2 「15.2 非臨床試験に基づく情報」の設定根拠	9

## 1 使用上の注意（案）及びその設定根拠について

既承認錠の「小児慢性心不全」に関する承認事項一部変更承認申請、及び「粒状錠小児用」の剤形追加承認申請にあたり、改訂する「2. 禁忌」、 「9.7 小児等」、 「10.1 併用禁忌」、 「11. 副作用」、 「14.適用上の注意」、 「15.2 非臨床試験に基づく情報」、並びに併せて改訂する「9.4 生殖能を有する者」の注意喚起及び設定根拠を記載した。なお、その他の項目については、現行の使用上の注意をそのまま適用する。

## 2 「2. 禁忌」欄

### 2.1 「2. 禁忌」

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 アンジオテンシン変換酵素阻害薬（アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物）を投与中の患者、あるいは投与中止から 36 時間以内の患者 [5.1、5.3、8.1、10.1 参照]

2.3 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬による血管浮腫、遺伝性血管性浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等） [11.1.1 参照]

2.4 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]

2.5 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1 参照]

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（下線部：追記）

### 2.2 「2. 禁忌」の設定根拠

本剤は投与後にサクビト ril 及びバルサルタンに解離して作用する薬剤であるため、バルサルタンの添付文書の記載に合わせて追記した。

## 3 「9.4 生殖能を有する者」欄

### 3.1 「9.4 生殖能を有する者」

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている<sup>1,2)</sup>。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

(1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

(2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。

- 妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
- 本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間最終投与後 1 週間は避妊する必要があること及び適切な避妊法を行うこと。
- 妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
- 妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(下線部：追記、取消線：削除)

### 3.2 「9.4 生殖能を有する者」の設定根拠

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて（薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号、令和 5 年 2 月 16 日）」に基づき、避妊期間を明記した。

## 4 「9.7 小児等」欄

### 4.1 「9.7 小児等」

#### 〈慢性心不全〉

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.3 参照]

#### 〈高血圧症〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(下線部：追記)

### 4.2 「9.7 小児等」の設定根拠

小児慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（以下、PANORAMA-HF 試験）では生後 1 ヶ月～18 歳未満の患者を対象としており、低出生体重児及び新生児は組み入れていないことから設定した。

## 5 「10.1 併用禁忌」欄

### 5.1 「10.1 併用禁忌」

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 アラセプリル （セタプリル） イミダプリル塩酸塩 （タナトリル） エナラプリルマレイン酸塩 （レニベース） カプトプリル （カプトリル） キナプリル塩酸塩 （コナン） シラザプリル水和物 （インヒベース） テモカプリル塩酸塩 （エースコール） デラプリル塩酸塩 （アデカット） トランドラプリル （オドリック） ベナゼプリル塩酸塩 （チバセン） ペリンドプリルエルブミン （コバシル） リシノプリル水和物 （ゼストリル、ロンゲス） [2.2、8.1 参照]	血管浮腫があらわれるおそれがある。これらの薬剤が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始 36 時間前に中止すること。また、本剤投与終了後にこれらの薬剤を投与する場合は、本剤の最終投与から 36 時間後までは投与しないこと。	併用により相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩 （ラジレス） （糖尿病患者に投与する場合、ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。） [2.4 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加がバルサルタンで報告されている。	併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。

（下線部：追記）

### 5.2 「10.1 併用禁忌」の設定根拠

本剤は投与後にサクビトリル及びバルサルタンに解離して作用する薬剤であるため、バルサルタンの添付文書の記載に合わせて追記した。

## 6 「11. 副作用」欄

### 6.1 「11.1 重大な副作用」欄

#### 6.1.1 「11.1 重大な副作用」

##### 11.1.1 血管浮腫（0.2%）

舌、声門、喉頭の腫脹等を症状として、気道閉塞につながる血管浮腫があらわれることがある。このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。血管浮腫が消失しても再投与しないこと。[2.3 参照]

##### 11.1.2 腎機能障害（2.4%）、腎不全（~~0.70~~0.6%）

[9.2.1-9.2.5、9.8.1 参照]

##### 11.1.3 低血圧（8.8%）

[7.1、8.2、9.1.4、9.8.1 参照]

##### 11.1.4 高カリウム血症（~~4.03~~9%）

高カリウム血症が発現した場合には、カリウム摂取量の減量など適切な処置を行うこと。

[9.1.2、9.8.1 参照]

##### 11.1.5 ショック（0.1%未満）、失神（0.2%）、意識消失（0.1%未満）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.5、9.2.5、10.2 参照]

##### 11.1.6 無顆粒球症<sup>注)</sup>（頻度不明）、白血球減少<sup>注)</sup>（0.1%未満）、血小板減少<sup>注)</sup>（頻度不明）

##### 11.1.7 間質性肺炎<sup>注)</sup>（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

##### 11.1.8 低血糖<sup>注)</sup>（頻度不明）

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であられやすい。

##### 11.1.9 横紋筋融解症<sup>注)</sup>（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### 11.1.10 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）<sup>注)</sup>、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）<sup>注)</sup>、多形紅斑<sup>注)</sup>（いずれも頻度不明）

##### 11.1.11 天疱瘡<sup>注)</sup>、類天疱瘡<sup>注)</sup>（いずれも頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

##### 11.1.12 肝炎<sup>注)</sup>（頻度不明）

[8.3 参照]

注)バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

（下線部：追記、取消線：削除）

## 6.1.2 「11.1 重大な副作用」の設定根拠

小児集団に特有の新たな安全性の懸念は認められず、成人での安全性プロファイルと一貫していたことから、現行添付文書に基づき設定した。発現頻度は、成人慢性心不全患者を対象とした国内第 III 相試験（以下、PARALLEL-HF 試験）、成人慢性心不全患者を対象とした海外第 III 相試験（以下、PARADIGM-HF 試験）、PANORAMA-HF 試験及び高血圧症患者を対象とした国内第 III 相試験（以下、A1306 試験）の併合解析から算出した。

## 6.2 「11.2 その他の副作用」欄

### 6.2.1 「11.2 その他の副作用」

	0.3%以上	0.3%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	—	—	咽頭炎 <sup>注)</sup>
血液およびリンパ系障害	—	貧血 <sup>注)</sup> 、好酸球増多 <sup>注)</sup>	—
代謝および栄養障害	—	低カリウム血症、食欲減退 <sup>注)</sup> 、低ナトリウム血症 <sup>注)</sup>	—
神経系障害	浮動性めまい	体位性めまい、回転性めまい、頭痛、不眠 <sup>注)</sup> 、味覚異常 <sup>注)</sup> 、眠気 <sup>注)</sup> 、しびれ <sup>注)</sup>	—
耳および迷路障害	—	—	耳鳴 <sup>注)</sup>
心臓障害	—	動悸 <sup>注)</sup> 、心房細動 <sup>注)</sup>	頻脈 <sup>注)</sup>
血管障害	起立性低血圧	—	ほてり <sup>注)</sup>
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	—	—
胃腸障害	—	下痢、悪心、腹痛 <sup>注)</sup> 、便秘 <sup>注)</sup> 、嘔吐 <sup>注)</sup>	嘔吐 <sup>注)</sup> —
皮膚および皮下組織障害	—	蕁麻疹 <sup>注)</sup>	紅斑 <sup>注)</sup> 、光線過敏症 <sup>注)</sup>
筋骨格系および結合組織障害	—	関節痛 <sup>注)</sup> 、腰背部痛 <sup>注)</sup>	筋肉痛 <sup>注)</sup>
一般・全身障害および投与部位の状態	— <u>疲労</u>	疲労、無力症、けん怠感 <sup>注)</sup> 、口渇 <sup>注)</sup> 、胸痛 <sup>注)</sup>	浮腫 <sup>注)</sup> 、胸痛 <sup>注)</sup> 、発熱 <sup>注)</sup>
免疫系障害	—	過敏症（発疹、そう痒症、アナフィラキシー反応を含む）	—
臨床検査	—	AST 上昇 <sup>注)</sup> 、ALT 上昇 <sup>注)</sup> 、血中尿酸値上昇 <sup>注)</sup> 、BUN 上昇 <sup>注)</sup> 、血清クレアチニン上昇 <sup>注)</sup> 、血清カリウム値上昇 <sup>注)</sup> 、血糖値上昇 <sup>注)</sup> 、CK 上昇 <sup>注)</sup>	ビリルビン値の上昇 <sup>注)</sup> 、LDH 上昇 <sup>注)</sup> 、血清コレステロール上昇 <sup>注)</sup> 、血清総蛋白減少 <sup>注)</sup> 、ALP 上昇 <sup>注)</sup>

注)バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

（下線部：追記、取消線：削除）

## 6.2.2 「11.2 その他の副作用」の設定根拠

小児集団に特有の新たな安全性の懸念は認められず、成人での安全性プロファイルと一貫していたことから、現行添付文書に基づき設定した。発現頻度は、PARALLEL-HF 試験、PARADIGM-HF 試験、PANORAMA-HF 試験、及び A1306 試験の併合解析から算出した。

## 7 「14. 適用上の注意」欄

### 7.1 「14.1 薬剤調製時の注意」欄

#### 7.1.1 「14.1 薬剤調製時の注意」

〈粒状錠小児用〉

PTP シートから取り出して調剤しないこと。

(下線部：追記)

#### 7.1.2 「14.1 薬剤調製時の注意」の設定根拠

カプセル型容器の誤投与を避けるため、PTP シートから取り出して調剤しないよう注意喚起した。

### 7.2 「14.2 薬剤交付時の注意」欄

#### 7.2.1 「14.2 薬剤交付時の注意」

〈製剤共通〉

14.2.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈粒状錠小児用〉

14.2.2 以下の使用方法を十分指導すること。

- 粒状錠の投与直前に指示された種類及び数のカプセル型容器を PTP シートから取り出すこと。
- 絶対にカプセル型容器ごと飲ませないこと。
- 粒状錠をカプセル型容器から取り出す際は、白色（粒状錠小児用 12.5 mg）又は黄色（粒状錠小児用 31.25 mg）のキャップを上にして慎重に開封すること。
- 粒状錠小児用は、1 錠単位ではなく 1 カプセル単位（粒状錠小児用 12.5 mg は 4 錠、粒状錠小児用 31.25 mg は 10 錠）で含量を管理していることから、1 回の投与時にカプセル型容器内の粒状錠はすべて投与することとし、1 つのカプセル型容器内の粒状錠を分割して投与しないこと。 [7.4 参照]

(下線部：追記)

## 7.2.2 「14.2 薬剤交付時の注意」の設定根拠

粒状錠小児用の使用方法についての指導内容を記載した。

## 8 「15.2 非臨床試験に基づく情報」欄

### 8.1 「15.2 非臨床試験に基づく情報」

サクビトリルの幼若ラットを用いた毒性試験において、骨量及び骨長の減少、並びに体重増加抑制が認められた。これらの所見に関して、小児の臨床用量での安全域は確保されていない。

（下線部：追記）

### 8.2 「15.2 非臨床試験に基づく情報」の設定根拠

サクビトリルの幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では、骨量及び骨長の減少、並びに体重増加抑制が認められた。これらの所見に関して、無毒性量における曝露量と小児臨床用量を比較したときの安全域（サクビトリルの活性代謝物である sacubitrilat の AUC に基づく）は 1 を下回っており、安全域は確保されていないことを踏まえて記載した。

## **1.9 一般的名称に係る文書**

既承認医薬品に係る資料を参照



	ラット	13 週間	経口	10, 30, 100	30	100 mg/kg/日：体重・摂餌量↓；心臓重量↓，腺胃：炎症
	ラット	26 週間	経口	10, 30, 100	30	≥10 mg/kg/日：体重増加抑制(M) 100 mg/kg/日：体重・摂餌量(M)↓，体重増加抑制(F)；心臓重量↓，腺胃：炎症・びらん
	カニクイザル	13 週間	経口	30, 100, 300	30	≥30 mg/kg/日：軟便・下痢(M)，嘔吐(M) ≥100 mg/kg/日：軟便・下痢(F)，体重増加抑制(M) 300 mg/kg/日：粘液便，嘔吐(F)，体重増加抑制(F)；赤血球系パラメータ↓・BUN↑・CRE↑(1F)；腎臓：傍糸球体細胞肥大，好塩基性尿細管・尿細管萎縮・糸球体囊線維化(1F)
	カニクイザル	39 週間	経口	30, 100, 300	30	≥100 mg/kg/日：腎臓：傍糸球体細胞肥大・過形成 300 mg/kg/日：赤血球系パラメータ↓・網状赤血球数↓，BUN↑
	M：雄，F：雌，1F：雌 1 例，BUN：血液尿素窒素，CRE：クレアチニン					
副 作 用	<p>〈慢性心不全〉</p> <p>国内第 III 相試験における二重盲検治療期の副作用 副作用発現率 57/111 例=51.35%</p> <p>副作用の種類 例数 (%)</p> <p>低血圧 19 (17.12%)</p> <p>高カリウム血症 8 (7.21%)</p> <p>腎機能障害 7 (6.31%) 等</p> <p>〈高血圧症〉</p> <p>国内第 III 相試験における治療期の副作用 副作用発現率</p> <p>本剤 200 mg 群 18/387 例=4.7%</p> <p>本剤 400 mg 群 17/385 例=4.4%</p> <p>副作用の種類 例数 (%)</p> <p>回転性めまい 本剤 200 mg 群 2 例 (0.5%)，本剤 400 mg 群 0 例 (0%)</p> <p>血中クレアチンホスホキナーゼ増加 本剤 200 mg 群 1 例 (0.3%)，本剤 400 mg 群 1 例 (0.3%)</p> <p>高カリウム血症 本剤 200 mg 群 2 例 (0.5%)，本剤 400 mg 群 1 例 (0.3%)</p> <p>体位性めまい 本剤 200 mg 群 0 例 (0%)，本剤 400 mg 群 1 例 (0.3%)</p> <p>浮動性めまい 本剤 200 mg 群 2 例 (0.5%)，本剤 400 mg 群 0 例 (0%)</p> <p>そう痒症 本剤 200 mg 群 0 例 (0%)，本剤 400 mg 群 2 例 (0.5%)</p>					
会 社	ノバルティスファーマ株式会社 製剤：輸入					

<追加・変更>下線部

化学名・別名																					
構造式																					
効能・効果	<p>〈錠 50mg・100mg・200mg〉</p> <p><u>成人</u>                  慢性心不全                  ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。</p> <p><u>小児</u>                  慢性心不全                  〈錠 100mg・200mg〉                  高血圧症                  〈粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg〉</p> <p><u>小児</u>                  慢性心不全</p>																				
用法・用量	<p>〈慢性心不全〉</p> <p>通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回 50mg を開始用量として1日 2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に1回 200mg まで増量する。1回投与量は 50mg, 100mg 又は 200mg とし、いずれの投与量においても1日 2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。</p> <p>通常、1歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を1日 2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。</p> <p style="text-align: center;">小児における用量表 (1回投与量)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>開始用量</th> <th>第1漸増用量</th> <th>第2漸増用量</th> <th>目標用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40kg 未満</td> <td>0.8mg/kg</td> <td>1.6mg/kg</td> <td>2.3mg/kg</td> <td>3.1mg/kg</td> </tr> <tr> <td>40kg 以上 50kg 未満</td> <td>0.8mg/kg</td> <td>50mg</td> <td>100mg</td> <td>150mg</td> </tr> <tr> <td>50kg 以上</td> <td>50mg</td> <td>100mg</td> <td>150mg</td> <td>200mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈高血圧症〉</p> <p>通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回 200mg を1日 1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は1回 400mg を1日 1回とする。</p>	体重	開始用量	第1漸増用量	第2漸増用量	目標用量	40kg 未満	0.8mg/kg	1.6mg/kg	2.3mg/kg	3.1mg/kg	40kg 以上 50kg 未満	0.8mg/kg	50mg	100mg	150mg	50kg 以上	50mg	100mg	150mg	200mg
体重	開始用量	第1漸増用量	第2漸増用量	目標用量																	
40kg 未満	0.8mg/kg	1.6mg/kg	2.3mg/kg	3.1mg/kg																	
40kg 以上 50kg 未満	0.8mg/kg	50mg	100mg	150mg																	
50kg 以上	50mg	100mg	150mg	200mg																	
劇薬等の指定																					
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物</p> <p>製剤：</p> <p>エンレスト錠 50 mg (1錠中サクビトリルバルサルタンとして 50 mg 含有)</p> <p>エンレスト錠 100 mg (1錠中サクビトリルバルサルタンとして 100 mg 含有)</p> <p>エンレスト錠 200 mg (1錠中サクビトリルバルサルタンとして 200 mg 含有)</p> <p>エンレスト粒状錠小児用 12.5 mg (カプセル型容器1個中サクビトリルバルサルタンとして 12.5 mg 含有)</p> <p>エンレスト粒状錠小児用 31.25 mg (カプセル型容器1個中サクビトリルバルサルタンとして 31.25 mg 含有)</p>																				
毒性																					
副作用	<p>〈慢性心不全〉</p> <p>国内第 III 相試験 (成人) における二重盲検治療期の副作用                  副作用発現率 57/111 例=51.35%</p>																				

	副作用の種類	例数 (%)
	低血圧	19 (17.12%)
	高カリウム血症	8 (7.21%)
	腎機能障害	7 (6.31%) 等
	<u>国際共同第 II/III 相試験 (小児) における二重盲検期の副作用</u>	
	副作用発現率 50/187 例=26.74%	
	副作用の種類	例数 (%)
	低血圧	15 (8.02%)
	浮動性めまい	9 (4.81%)
	頭痛	4 (2.14%)
	腎機能障害	4 (2.14%) 等
	〈高血圧症〉	
	国内第 III 相試験における治療期の副作用	
	副作用発現率	
	本剤 200 mg 群 18/387 例=4.7%	
	本剤 400 mg 群 17/385 例=4.4%	
	副作用の種類	例数 (%)
	回転性めまい	本剤 200 mg 群 2 例 (0.5%) , 本剤 400 mg 群 0 例 (0%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	本剤 200 mg 群 1 例 (0.3%) , 本剤 400 mg 群 1 例 (0.3%)
	高カリウム血症	本剤 200 mg 群 2 例 (0.5%) , 本剤 400 mg 群 1 例 (0.3%)
	体位性めまい	本剤 200 mg 群 0 例 (0%) , 本剤 400 mg 群 1 例 (0.3%)
	浮動性めまい	本剤 200 mg 群 2 例 (0.5%) , 本剤 400 mg 群 0 例 (0%)
	そう痒症	本剤 200 mg 群 0 例 (0%) , 本剤 400 mg 群 2 例 (0.5%)
会 社	ノバルティスファーマ株式会社 製剤：輸入	

## 目 次

目 次 .....	2
1 第 3 部 .....	3
2 第 4 部 .....	3
3 第 5 部 .....	4

## 1 第3部

添付資料 番号	表題	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内/海外)	評価/参考
<b>3.2 データ又は報告書</b>				
—	原薬：サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 製剤：エンレスト粒状錠小児用 12.5 mg 及び同 31.25 mg	—	海外	評価

## 2 第4部

添付資料 番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内 /海外)	評価/ 参考
<b>4.2 試験報告書</b>						
<b>4.2.1 薬理試験</b>						
—	—	該当資料なし	—	—	—	—
<b>4.2.2 薬物動態試験</b>						
—	—	該当資料なし	—	—	—	—
<b>4.2 毒性試験</b>						
—	—	該当資料なし	—	—	—	—

<b>4.3 参考文献 (評価/参考の別: 参考資料)</b>						
4.3-1	Zoetis T and Hurtt M (2003) Species comparison of anatomical and functional renal development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol; 68(2):111-20.					海外

### 3 第5部

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内 /海外)	評価/ 参考	電子データ の提出
<b>5.2 全臨床試験一覧表</b>							
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	国内	評価	—
<b>5.3 臨床試験報告書</b>							
<b>5.3.1 生物薬剤学試験報告書</b>							
<b>5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書</b>							
5.3.1.2-1	CLCZ696B2126	A randomized, open-label, single-dose, crossover study in healthy subjects to determine the relative bioavailability of the 200 mg LCZ696 mini-tablet compared to the 200 mg LCZ696 final market image tablet under fasted condition and also to evaluate the effect of food on the bioavailability of 200 mg LCZ696 mini-tablet	2014年5月24日～ 2014年7月5日	米国, 計1施設	海外	評価	あり
5.3.1.2-2	CLCZ696B2130 (CLCZ696F2130)	An open-label, randomized, two-treatment, two-period crossover, single-dose study in healthy subjects to determine the relative bioavailability of LCZ696 analytes following oral administration of the 200 mg LCZ696 liquid formulation compared to the 200 mg LCZ696 final market image tablet	2014年11月1日～ 2014年11月1日	米国, 計1施設	海外	参考	なし
<b>5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内 /海外)	評価/ 参考	電子データ の提出
<b>5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書</b>							
<b>5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書</b>							
5.3.3.5-1	CLCZ696A2102, CLCZ696A2117, CLCZ696B2223, CLCZ696B2225, CLCZ696B2314, CLCZ696B2319	Pediatric-HF PopPK Report Population Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan in Adults and Pediatric Patients (1 to < 18 years) with Heart Failure (PedHF) consistent with Dilated Cardiomyopathy (DCM): An updated report	20■■年■■月■■日	ノバルティス	海外	参考	あり
5.3.3.5-2	CLCZ696A2102, CLCZ696A2117, CLCZ696B2223, CLCZ696B2225, CLCZ696B2314, CLCZ696B2319	Pediatric-HF PopPK Update Report Population Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan in Adults and Pediatric Patients (1 month to < 18 years) with Heart Failure: an updated report	20■■年■■月■■日	ノバルティス	海外	参考	あり
5.3.3.5-3	CLCZ696A2102, CLCZ696A2117, CLCZ696B2223, CLCZ696B2225, CLCZ696B2314, CLCZ696B2319	Pediatric-HF PopPK Update Report Japanese Addendum Population pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan in Adults and Pediatric Patients (1 month to < 18 years with Heart Failure (HF) – Addendum for Japanese Pediatrics HF	20■■年■■月■■日	ノバルティス	海外	参考	あり

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内 /海外)	評価/ 参考	電子データ の提出
5.3.3.5-4	CLCZ696B2314 & CLCZ696B2319	Pediatric-HF PKPD Update Report Evaluation of the effect of steady-state trough exposures of sacubitril/valsartan on the plasma levels of NT-proBNP between adult (CLCZ696B2314) and pediatric patients (CLCZ696B2319) with heart failure: an updated report	20■年■月■日	ノバルティス	海外	参考	あり
5.3.3.5-5	CLCZ696A2204, CLCZ696A2205, CLCZ696A2117, CLCZ696B2203, CLCZ696B2223, CLCZ696B2314	HFrEF PopPK Update Report Population Pharmacokinetics of LCZ696 in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (HFrEF) - An Updated Erratum Report	20■年■月■日	ノバルティス	海外	参考	なし
<b>5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内 /海外)	評価/ 参考	電子データ の提出
<b>5.3.5 有効性及び安全性試験報告書</b>							
<b>5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書</b>							
5.3.5.1-1	LCZ696B2319	Multicenter, open-label, study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and, pharmacodynamics of LCZ696 followed by a 52-week randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared with enalapril in pediatric patients from 1 month to < 18 years of age with HF due to systemic left ventricle systolic dysfunction	2016年11月3日～2022年1月3日	アルゼンチン, オーストリア, ブルガリア, カナダ, 中国, クロアチア, チェコ共和国, フィンランド, フランス, ドイツ, ハンガリー, インド, イスラエル, イタリア, 日本, ヨルダン, レバノン, ポーランド, ポルトガル, ロシア, サウジアラビア, 韓国, シンガポール, 南アフリカ, スペイン, スイス, 台湾, タイ, トルコ, 米国, 計 105 施設	国際共同	評価	あり
<b>5.3.5.2 非対照試験報告書</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
<b>5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書</b>							
5.3.5.3-1	SCE Appendix 1	SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	—	—	—	—	—
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	—	—	—	—	—
5.3.5.3-3	SCS Appendix 1a	SCS Appendix 1a (Integrated Summary of Safety, data analyses)	—	—	—	—	—

添付資料 番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内 /海外)	評価/ 参考	電子データ の提出
5.3.5.3-4	SCE Appendix 2- Japan	SCE Appendix 2-Japan (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	—	—	—	—	—
5.3.5.3-5	SCS Appendix 2- Japan	SCS Appendix 2-Japan (Integrated Summary of Safety, data analyses)	—	—	—	—	—
5.3.5.3-6	SCS Appendix-2- B2319E1 narratives	SCS Appendix-2 Deaths and SAEs in Ongoing study CLCZ696B2319E1	—	—	—	—	—
<b>5.3.5.4 その他の臨床試験報告書</b>							
5.3.5.4-1	COA Evaluation Report 2019	Evaluation of Clinical Outcome Assessments for Pediatric Heart Failure: Patient and Caregiver Interviews	—	—	—	—	—
<b>5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書</b>							
5.3.6-1	PSUR (01 Aug 2021 to 31 Jul 2022)	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)	Period covered: 2021年8月1日～ 2022年7月31日	—	海外	参考	—
5.3.6-2	PSUR (01 Aug 2022 to 31 Jul 2023)	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)	Period covered: 2022年8月1日～ 2023年7月31日	—	海外	参考	—
<b>5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録</b>							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内 /海外)
<b>5.4 参考文献 (評価/参考の別: 参考資料)</b>		
5.4-1	Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, et al. (2008) New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. <i>Circulation</i> ; 117(1):79-84.	海外
5.4-2	Beggs S, Thompson A, Nash R, et al. (2008) Cardiac failure in children. 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva, March 2009.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内 /海外)
5.4-3	Bengur AR, Beekman RH, Rocchini AP, et al. (1991) Acute hemodynamic effects of captopril in children with a congestive or restrictive cardiomyopathy. <i>Circulation</i> ; 83(2):523-7.	海外
5.4-4	Chang S, Davidson PM, Newton PJ, et al. (2015) Composite outcome measures in a pragmatic clinical trial of chronic heart failure management: A comparative assessment. <i>Int J Cardiol</i> ; 185:62-8.	海外
5.4-5	Colan SD, Shirali G, Margossian R, et al. (2012) The ventricular volume variability study of the Pediatric Heart Network: study design and impact of beat averaging and variable type on the reproducibility of echocardiographic measurements in children with chronic dilated cardiomyopathy. <i>J Am Soc Echocardiogr</i> ; 25(8):842-54.	海外
5.4-6	Criteria Committee of the New York Heart Association (1994) Functional capacity and objective assessment. In: Dolgin M, Levin RI, Fox AC, et al (eds). <i>Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels</i> , ninth edition. Boston:Little, Brown & Co, p. 253-5.	海外
5.4-7	Das BB (2018) Current State of Pediatric Heart Failure. <i>Children (Basel)</i> ; 5(7):88.	海外
5.4-8	Dec GW and Fuster V (1994) Idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>N Engl J Med</i> ; 331(23):1564-75.	海外
5.4-9	den Boer SL, Rizopoulos D, du Marchie Sarvaas GJ, et al. (2016) Usefulness of Serial N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Measurements to Predict Cardiac Death in Acute and Chronic Dilated Cardiomyopathy in Children. <i>Am J Cardiol</i> ; 118(11):1723-9.	海外
5.4-10	Dore A, Houde C, Chan KL, et al. (2005) Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>Circulation</i> ; 112(16):2411-6.	海外
5.4-11	Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al. (2005) Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. <i>J Am Coll Cardiol</i> ; 45(6):855-7.	海外
5.4-12	Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. (2007) Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. <i>Am Heart J</i> ; 154(3):596-602.	海外
5.4-13	European Medicines Agency (EMA) (2011) Report on the Expert Group Meeting of Paediatric Heart Failure, London 29 November 2010. EMA/112144/2011.	海外
5.4-14	Favilli S, Frenos S, Lasagni D, et al. (2009) The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature. <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown)</i> ; 10(4):298-302.	海外
5.4-15	Felker GM and Maisel AS (2010) A global rank end point for clinical trials in acute heart failure. <i>Circ Heart Fail</i> ; 3(5):643-6.	海外
5.4-16	Grenier MA, Fioravanti J, Truesdell SC, et al. (2000) Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for ventricular dysfunction in infants, children and adolescents: a review. <i>Prog Pediatr Cardiol</i> ; 12(1):91-111.	海外
5.4-17	Hechter SJ, Fredriksen PM, Liu P, et al. (2001) Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure. <i>Am J Cardiol</i> ; 87(5):660-3.	海外
5.4-18	Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. <i>J Am Coll Cardiol</i> ; 79(17):e263-421.	海外
5.4-19	Heilbron DC, Holliday MA, al-Dahwi A, et al. (1991) Expressing glomerular filtration rate in children. <i>Pediatr Nephrol</i> ; 5(1):5-11.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内 /海外)
5.4-20	Hsu DT and Pearson GD (2009) Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. <i>Circ Heart Fail</i> ; 2(5):490-8.	海外
5.4-21	ICH E11 (2000) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. Current step 4 version dated 20 July 2000.	海外
5.4-22	ICH E11A (2022) International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline. Pediatric Extrapolation. Draft version endorsed on 4 April 2022.	海外
5.4-23	Januzzi JL Jr, Ahmad T, Mulder H, et al. (2019) Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. <i>J Am Coll Cardiol</i> ; 74(9):1205-17.	海外
5.4-24	Jayaprasad N (2016) Heart Failure in Children. <i>Heart Views</i> ; 17(3):92-9.	海外
5.4-25	Kawaguchi A, Koch GG, Wang X (2011) Stratified multivariate Mann-Whitney estimators for the comparison of two treatments with randomization based covariance adjustment. <i>Stat Biopharm Res</i> ; 3(2):217-31.	海外
5.4-26	Kay JD, Colan SD, Graham TP Jr (2001) Congestive heart failure in pediatric patients. <i>Am Heart J</i> ; 142(5):923-8.	海外
5.4-27	KDIGO (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. <i>Kidney International Supplements</i> ; 3(1):1-150.	海外
5.4-28	Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. (2014) The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. <i>J Heart Lung Transplant</i> ; 33(9):888-909.	海外
5.4-29	Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. (2010) Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. <i>Circulation</i> ; 122(18 Suppl 3):S876-908.	海外
5.4-30	Lee TM, Hsu DT, Kantor P, et al. (2017) Pediatric Cardiomyopathies. <i>Circ Res</i> ; 121(7):855-73.	海外
5.4-31	Lewis AB and Chabot M (1993) The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. <i>Pediatr Cardiol</i> ; 14(1):9-12.	海外
5.4-32	Lin DY, Wei LJ, Yang I et al. (2000) Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. <i>J. R. Statist. Soc. B</i> ; 62(4):711-30.	海外
5.4-33	Lipshultz SE (2000) Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. <i>Prog Pediatr Cardiol</i> ; 12(1):1-28.	海外
5.4-34	Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al. (2003) The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. <i>N Engl J Med</i> ; 348(17):1647-55.	海外
5.4-35	Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, et al. (1994) Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. <i>Eur Heart J</i> ; 15(3):303-10.	海外
5.4-36	Masson S, Latini R, Anand IS, et al. (2008) Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). <i>J Am Coll Cardiol</i> ; 52(12):997-1003.	海外
5.4-37	McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. <i>Eur Heart J</i> ; 42(36):3599-726.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内 /海外)
5.4-38	Molina KM, Shrader P, Colan SD, et al. (2013) Predictors of disease progression in pediatric dilated cardiomyopathy. <i>Circ Heart Fail</i> ; 6(6):1214-22.	海外
5.4-39	Momma K (2006) ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. <i>Paediatr Drugs</i> ; 8(1):55-69.	海外
5.4-40	Mori H, Yoshikawa T, Kimura H, et al. (2022) CORRIGENDUM: Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Japanese Children - A Retrospective Cohort Study. <i>Circ J</i> ; 86(5):916-7.	海外
5.4-41	Nir A, Lindinger A, Rauh M, et al. (2009) NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. <i>Pediatr Cardiol</i> ; 30(1):3-8.	海外
5.4-42	Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al. (2003) The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. <i>N Engl J Med</i> ; 348(17):1639-46.	海外
5.4-43	Packer M (2001) Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. <i>J Card Fail</i> ; 7(2):176-82.	海外
5.4-44	Perazella MA (2000) Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. <i>Am J Med</i> ; 109(4):307-14.	海外
5.4-45	Prentice RL (1989) Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. <i>Stat Med</i> ; 8(4):431-40.	海外
5.4-46	Price JF (2019) Congestive heart failure in children. <i>Pediatr Rev</i> ; 40(2):60-70.	海外
5.4-47	Rosenthal D, Chrisant MRK, Edens E, et al. (2004) International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. <i>J Heart Lung Transplant</i> ; 23(12):1313-33.	海外
5.4-48	Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW (1992) Grading the severity of congestive heart failure in infants. <i>Pediatr Cardiol</i> ; 13(2):72-5.	海外
5.4-49	Rossano JW and Shaddy RE (2014) Heart failure in children: etiology and treatment. <i>J Pediatr</i> ; 165(2):228-33.	海外
5.4-50	Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, et al. (2010) Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. <i>Am Heart J</i> ; 160(4):776-83.	海外
5.4-51	Schmitt W, Rühls H, Burghaus R, et al. (2021) NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure. <i>Clin Pharmacol Ther</i> ; 110(2):498-507.	海外
5.4-52	Schwartz GJ and Work DF (2009) Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> ; 4(11):1832-43.	海外
5.4-53	Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. (2007) Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> ; 298(10):1171-9.	海外
5.4-54	Sharma M, Nair M, Jatana SK, et al. (2003) Congestive Heart Failure in Infants and Children. <i>Med J Armed Forces India</i> ; 59(3):228-33.	海外
5.4-55	Stout KK, Broberg CS, Book WM, et al. (2016) Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. <i>Circulation</i> ; 133(8):770-801.	海外
5.4-56	Sun H, Davison BA, Cotter G, et al. (2012) Evaluating treatment efficacy by multiple end points in phase II acute heart failure clinical trials: analyzing data using a global method. <i>Circ Heart Fail</i> ; 5(6):742-9.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内 /海外)
5.4-57	Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. (2021) JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. J Card Fail; 27(12):1404-44.	海外
5.4-58	Uzark K, Jones K, Slusher J, et al. (2008) Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. Pediatrics; 121(5):e1060-7.	海外
5.4-59	Van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, et al. (2013) Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. Circulation; 127(3):322-30.	海外
5.4-60	Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, et al. (2003) The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. Ambul Pediatr; 3(6):329-41.	海外
5.4-61	Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. (2016) Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol; 68(22):2425-36.	海外
5.4-62	西山光則 (2012) 小児期心不全の診断と初期治療. 小児科臨床; 65(7):1621-6.	国内
5.4-63	村上智明, 青墳裕之, 石川司朗, 他 (2015) 日本小児循環器学会小児心不全薬物治療ガイドライン (平成 27 年改訂版) . 日本小児循環器学会雑誌; 31(S2):1-36.	国内