

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 24,3 mg sakubitriili (*sacubitrilum*) ja 25,7 mg valsartaani (*valsartanum*) (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 48,6 mg sakubitriili (*sacubitrilum*) ja 51,4 mg valsartaani (*valsartanum*) (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 97,2 mg sakubitriili (*sacubitrilum*) ja 102,8 mg valsartaani (*valsartanum*) (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatuvioletne, ovaalne, kaksikkumer, kaldservadega, poolitusjooneta õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "NVR" ja teisel küljel "LZ". Tableti ligikaudsed mõõtmed on 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollane, ovaalne, kaksikkumer, kaldservadega, poolitusjooneta õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "NVR" ja teisel küljel "L1". Tableti ligikaudsed mõõtmed on 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosa, ovaalne, kaksikkumer, kaldservadega, poolitusjooneta, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "NVR" ja teisel küljel "L11". Tableti ligikaudsed mõõtmed on 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Entresto on näidustatud täiskasvanute raviks, kellel esineb sümptomaatiline südamepuudulikkus koos väljutusfraktsiooni vähenemisega (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Entresto soovitatav algannus on üks 49 mg/51 mg tablett kaks korda ööpäevas, välja arvatud allpool kirjeldatud olukordades. Annust tuleb 2...4 nädala pärast kahekordistada, et saavutada eesmärkannus üks 97 mg/103 mg tablett kaks korda ööpäevas vastavalt patsiendi taluvusele (vt lõik 5.1).

Kui patsiendil on probleeme taluvusega (süstoolne vererõhk ≤ 95 mmHg, sümptomaatiline hüpotensioon, hüperkaleemia, neerufunktsiooni häired), on soovitatav kaasuva ravi kohandamine, ajutine Entresto annuse vähendamine või Entresto-ravi katkestamine (vt lõik 4.4).

PARADIGM-HF uuringus kasutati Entrestot kombinatsioonis teiste südamepuudulikkuse ravimeetmetega, Entresto asendas ravisekeemis AKE inhibiitorit või teist angiotensiini retseptori blokaatorit (ARB) (vt lõik 5.1). Andmed on piiratud patsientide kohta, keda hetkel ei ravita AKE inhibiitori ega ARBiga või kes kasutavad neid ravimeid väikeses annuses, seetõttu on nendel patsientidel Entresto soovitatav algannus 24 mg/26 mg kaks korda ööpäevas ning annust tuleb aeglaselt suurendada (kahekordistada iga 3...4 nädala järel) (vt „Titration“ lõigus 5.1).

Ravi ei tohi alustada, kui seerumi kaaliumisisaldus on $>5,4$ mmol/l või süstoolne vererõhk on <100 mmHg (vt lõik 4.4). Patsientidel, kelle süstoolne vererõhk on ≥ 100 kuni 110 mmHg, tuleb kaaluda algannusena 24 mg/26 mg kaks korda ööpäevas.

Entrestot ei tohi samaaegselt kasutada AKE inhibiitori ega ARBiga. AKE inhibiitoriga kooskasutamisel esineva angioödeemi riski tõttu ei tohi Entresto-ravi alustada enne kui on möödunud vähemalt 36 tundi ravi katkestamisest AKE inhibiitoriga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Entrestos sisalduv valsartaan on parema biosaadavusega kui teistes turulolevates tablettvormides (vt lõik 5.2).

Kui annus jääb võtmata, tuleb patsiendil uus annus võtta järgmisel ettenähtud manustamiskorral. Tablettide tükeldamine või purustamine ei ole soovitatav.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annus peab olema vastavuses eaka patsiendi neerufunktsiooniga.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] 60...90 ml/min/1,73 m²) neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka neerupuudulikkusega (eGFR 30...60 ml/min/1,73 m²) patsientidel tuleb kaaluda algannusena 24 mg/26 mg kaks korda ööpäevas. Kuna raske neerupuudulikkusega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) patsientidega on kliiniline kogemus piiratud (vt lõik 5.1), tuleb nendel patsientidel Entrestot kasutada ettevaatusega ning soovitatav algannus on 24 mg/26 mg kaks korda ööpäevas. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidega puudub kliiniline kogemus ning Entresto kasutamine ei ole soovitatav.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (Child-Pugh klass A). Kliiniline kogemus on piiratud mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidega või patsientidega, kellel ASAT/ALAT väärtus on rohkem kui kaks korda üle normi ülemise piiri. Nendel patsientidel tuleb Entrestot kasutada ettevaatusega ja soovitatav algannus on 24 mg/26 mg kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Entresto on vastunäidustatud raske maksakahjustuse, biliaarse tsirroosi või kolestaasiga patsientidele (Child-Pugh klass C) (vt lõik 4.3).

Lapsed

Entresto ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Entrestot võib manustada toiduga koos või ilma (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb alla neelata koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Entrestot ei tohi manustada enne, kui ravi lõpetamisest AKE inhibiitoriga on möödunud 36 tundi.
- Anamneesis eelneva AKE inhibiitorravi või ARB-raviga seotud angioödeem (vt lõik 4.4).
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem (vt lõik 4.4).
- Samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega diabeedi või neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaas (vt lõik 4.2).
- Raseduse teine või kolmas trimester (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

- Angioödeemi tekkeriski tõttu on sakubitriili/valsartaani ja AKE inhibiitori kooskasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist AKE inhibiitori viimase annuse manustamisest. Kui ravi sakubitriili/valsartaaniga lõpetatakse, ei tohi AKE inhibiitori manustamist alustada enne 36 tunni möödumist sakubitriili/valsartaani viimase annuse manustamisest (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).
- Sakubitriili/valsartaani ja otseste reniini inhibiitorite, nagu aliskireen, kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Sakubitriili/valsartaani ja aliskireeni kooskasutamine on vastunäidustatud diabeedi või neerukahjustusega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).
- Entresto sisaldab valsartaani ja seetõttu tõttu ei tohi seda kasutada koos teiste ARBi sisaldavate ravimitega (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Hüpotensioon

Ravi tohib alustada, kui süstoolne vererõhk on ≥ 100 mmHg. Uuritud ei ole patsiente, kelle süstoolne vererõhk on <100 mmHg (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes on sakubitriili/valsartaaniga ravitud patsientidel kirjeldatud sümptomaatilise hüpotensiooni juhtusid (vt lõik 4.8), eriti ≥ 65 -aastastel patsientidel, neeruhaigusega patsientidel ning madala süstoolse vererõhuga (<112 mmHg) patsientidel. Ravi alustamisel või sakubitriili/valsartaani annuse tiitrimisel tuleb vererõhku regulaarselt jälgida. Hüpotensiooni tekkimisel on soovitatav ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine sakubitriili/valsartaaniga (vt lõik 4.2). Kaaluda tuleb diureetikumide ja samaaegselt kasutatavate antihüpertensiivsete ravimite annuse kohandamist ning hüpotensiooni muude põhjuste (nt hüpovoleemia) ravi. Sümptomaatiline hüpotensioon tekib suurema tõenäosusega patsiendil, kelle organismi vedelikumaht on vähenenud, näiteks diureetilise ravi, soolapiiranguga dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Naatriumisalduse ja/või vedelikumahu vähenemine tuleb korrigeerida enne ravi alustamist sakubitriili/valsartaaniga, kuid korrigeerivaid meetmeid tuleb hoolega kaaluda vedeliku ülekoormuse tekkeriski suhtes.

Neerufunktsiooni häired

Südamepuudulikkusega patsientide hindamisel tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni. Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel on suurem risk hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.2). Raske neerupuudulikkusega patsientide (hinnatud GFR <30 ml/min/1,73m²) kohta on kliiniline kogemus väga piiratud ning nendel patsientidel võib olla suurem risk hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidega puudub kliiniline kogemus ning sakubitriili/valsartaani kasutamine ei ole soovitatav.

Neerufunktsiooni halvenemine

Sakubitriili/valsartaani kasutamine võib olla seotud neerufunktsiooni langusega. Risk võib veelgi suureneada dehüdratatsiooni korral ja samaaegsel mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisel (vt lõik 4.5). Patsientidel, kellel tekib kliiniliselt oluline neerufunktsiooni langus, tuleb kaaluda annuse järk-järgulist vähendamist.

Hüperkaleemia

Ravi ei tohi alustada, kui seerumi kaaliumisisaldus on 5,4 mmol/l. Sakubitriili/valsartaani kasutamine võib olla seotud hüperkaleemia tekkeriski suurenemisega, kuigi esineda võib ka hüpokaleemia (vt lõik 4.8). Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse jälgimine, eriti patsientidel, kellel esinevad sellised riskifaktorid nagu raske neerukahjustus, diabeet või hüpoaldosteronism või kelle toit sisaldab palju kaaliumi või kes kasutavad mineralokortikoidi antagonistide (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel tekib kliiniliselt oluline hüperkaleemia, tuleb kaaluda kaasuvate ravimite kohandamist või ajutist Entresto annuse järk-järgulist vähendamist või katkestamist. Kui seerumi kaaliumisisaldus on >5,4 mmol/l, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Angioödeem

Sakubitriili/valsartaaniga ravitud patsientidel on kirjeldatud angioödeemi teket. Angioödeemi tekkimisel tuleb sakubitriili/valsartaani kasutamine otsekohe lõpetada ning tagada sobiv ravi ja jälgimine kuni nähtude ja sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Manustamist ei tohi uuesti alustada. Kinnitatud angioödeemi juhtudel, kui turse on piirdunud näo ja huultega, on see üldiselt taandunud ilma ravita, kuigi sümptomeid on aidanud leevendada antihistamiinid.

Kõritursega seotud angioödeem võib lõppeda surmaga. Kui turses on haaratud keel, häälekõri või kõri, mis tõenäoliselt põhjustab hingamisteede obstruktsiooni, tuleb otsekohe alustada asjakohast ravi, nt adrenaliinilahusega 1 mg/1 ml (0,3...0,5 ml) ja/või hoida patsiendi hingamisteed avatuna.

Angioödeemi anamneesiga patsiente ei ole uuritud. Angioödeemi suurema tekkeriski tõttu peab sakubitriili/valsartaani nendel patsientidel kasutama ettevaatusega. Sakubitriil/valsartaan on vastunäidustatud patsientidel, kellel on anamneesis varasema AKE inhibiitori või ARBi kasutamisega seotud angioödeem või pärilik või idiopaatiline angioödeem (vt lõik 4.3).

Mustanahalistel patsientidel võib olla suurem eelsoodumus angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.8).

Neeruarteri stenoosiga patsiendid

Sakubitriil/valsartaan võib põhjustada vere urea- ja seerumi kreatiniinisalduse suurenemist patsientidel, kellel esineb kahe- või ühepoolne neeruarteri stenoos. Neeruarteri stenoosiga patsiente tuleb ravida ettevaatusega ning soovitatav on neerufunktsiooni jälgimine.

NYHA IV funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsiendid

NYHA IV funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel tuleb alustada ravi sakubitriili/valsartaaniga ettevaatusega, sest selles patsiendirühmas on kliiniline kogemus piiratud.

B-tüüpi natriureetiline peptiid (BNP)

Sakubitriil/valsartaan on neprilüsiini substraat ning seetõttu ei ole sakubitriili/valsartaaniga ravi saavatel patsientidel BNP sobiv südamepuudulikkuse biomarker (vt lõik 5.1).

Maksakahjustusega patsiendid

Kliiniline kogemus on piiratud mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidega või patsientidega, kellel ASAT/ALAT väärtus on rohkem kui kaks korda üle normi ülemise piiri. Nendel patsientidel võib ravimi plasmakontsentratsioon suureneeda ning patsiendi ohutus ei ole tagatud. Seetõttu tuleb nendel patsientidel ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Sakubitriil/valsartaan on vastunäidustatud raske maksakahjustuse, biliaarse tsirroosi või kolestaasiga patsientidele (Child-Pugh klass C) (vt lõik 4.3).

Psühhiaatrilised häired

Psühhootiliste häirete kontekstis on sakubitriili/valsartaani kasutamisega seoses tekkinud psühhiaatrilisi häireid, nagu hallutsinatsioonid, paranoia ja unehäiredd. Kui patsient kogeb sellist toimet, tuleb ravi sakubitriili/valsartaaniga katkestada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed, mille tõttu on kooskasutamine vastunäidustatud

AKE inhibiitorid

Sakubitriili/valsartaani ja AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud, sest neprilüsiini (NEP) ja AKE samaaegse inhibeerimise tagajärjel võib suureneada angioödeemi tekkerisk. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist AKE inhibiitori viimase annuse manustamisest. Ravi AKE inhibiitoriga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist sakubitriili/valsartaani viimase annuse manustamisest (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Aliskireen

Sakubitriili/valsartaani ja aliskireeni sisaldavate ravimite kooskasutamine on vastunäidustatud diabeedi või neerukahjustusega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõik 4.3). Sakubitriili/valsartaani ja otseste reniini inhibiitorite, nagu aliskireen, kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Sakubitriili/valsartaani ja aliskireeni kooskasutamine on tõenäoliselt seotud mõnede kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, näiteks hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemine (sealhulgas äge neerupuudulikkus) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Koostoimed, mille tõttu ei ole samaaegne kasutamine soovitatav

Sakubitriil/valsartaan sisaldab valsartaani ja seetõttu ei tohi seda kasutada koos teiste ARBi sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.4).

Koostoimed, mille korral on vajalik ettevaatus

OATP1B1 ja OATP1B3 substraadid, nt statiinid

In vitro andmed näitavad, et sakubitriil inhibeerib transportereid OATP1B1 ja OATP1B3. Entresto võib seetõttu põhjustada OATP1B1 ja OATP1B3 substraatide, näiteks statiinide plasmakontsentratsiooni suurenemist. Manustamisel koos sakubitriili/valsartaaniga suurenesid atorvastatiini ja selle metaboliitide C_{max} väärtused kuni 2 korda ja AUC väärtused kuni 1,3 korda. Sakubitriili/valsartaani ja statiinide koosmanustamisel peab olema ettevaatlik. Simvastatiini ja Entresto koosmanustamisel ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

PDE5 inhibiitorid, sealhulgas sildenafil

Sildenafil'i ühekordse annuse lisamist sakubitrili/valsartaani ravile püsikontsentratsiooni seisundis hüpertensiooniga patsientidel seostati vererõhu oluliselt suurema langusega võrreldes sakubitrili/valsartaani üksinda manustamisega. Seetõttu on vajalik ettevaatus sildenafili või mõne teise PDE5 inhibiitoriga ravi alustamisel sakubitrili/valsartaani ravi saavatel patsientidel.

Kaalium

Kaaliumi säästvate diureetikumide (triamtereen, amiloriid), mineralokortikoidi antagonistide (nt spironolaktoon, eplerenoon), kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite (nagu hepariin) samaaegsel kasutamisel võib suurened kaaliumi ja kreatiniini sisaldus seerumis. Sakubitrili/valsartaani ja nimetatud preparaatide koosmanustamisel on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid

Eakatel, vähenenud vedelikumahuga (sealhulgas diureetilist ravi saavatel) või neerufunktsiooni langusega patsientidel võib sakubitrili/valsartaani ja MSPVAde samaaegsel kasutamisel suurened neerufunktsiooni halvenemise risk. Seetõttu on ravi alustamise või muutmise korral soovitatav kontrollida neerufunktsiooni sakubitrili/valsartaaniga ravi saavatel patsientidel, kes kasutavad samaaegselt MSPVAsid (vt lõik 4.4).

Liitium

Liitiumi ja AKE inhibiitorite või angiotensiin II retseptori antagonistide, k.a. sakubitrili/valsartaani, samaaegsel kasutamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse ja toksilisuse pöörduvat suurenemist. Seetõttu ei soovitata neid koos kasutada. Kui kooskasutamine on vältimatu, on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine. Kui samaaegselt kasutatakse ka diureetikumi, võib eeldada liitiumimürgistuse riski suurenemist.

Furosemiid

Sakubitrili/valsartaani ja furosemiidi kooskasutamine ei mõjuta sakubitrili/valsartaani farmakokineetikat, kuid vähendab furosemiidi C_{max} ja AUC väärtusi vastavalt 50% ja 28% võrra. Uriini kogus ei muutunud oluliselt, kuid 4 tunni möödumisel ning 24 tunni vältel pärast ravimite koosmanustamist vähenes uriiniga erituva naatriumi kogus. Sakubitrili/valsartaaniga ravitud patsientidel ei muudetud furosemiidi keskmist ööpäevast annust uuringu PARADIGM-HF lõpuni.

Nitraadid, nt nitroglütseriin

Sakubitrili/valsartaani ja intravenoosselt manustatud nitroglütseriini kooskasutamisel ei esinenud koostoimeid, mis oleks seotud vererõhu langusega. Sakubitrili/valsartaani ja nitroglütseriini kooskasutamist seostati südame löögisageduse langusega 5 löögi võrra minutis võrreldes nitroglütseriini manustamisega ainsa ravimina. Sarnane toime südame löögisagedusele võib esineda, kui sakubitrili/valsartaani manustatakse koos sublingvaalsete, suukaudsete või transdermaalsete nitraatidega. Annuse kohandamine ei ole üldiselt vajalik.

OATP ja MRP2 transporterid

Sakubitrili aktiivne metaboliit (LBQ657) ja valsartaan on OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ja OAT3 substraadid; valsartaan on ka MRP2 substraat. Seetõttu võib sakubitrili/valsartaani samaaegsel manustamisel koos OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (nt rifampitsiin, tsüklosporiin), OAT1 (nt tenofoviir, tsidofoviir) või MRP2 (nt ritonaviir) inhibiitoritega suurened LBQ657 või valsartaani plasmakontsentratsioon. Nende ravimite samaaegse kasutamise alustamisel või lõpetamisel tuleb olla tähelepanelik.

Metformiin

Sakubitrili/valsartaani ja metformiini kooskasutamisel vähenes metformiini C_{max} ja AUC 23% võrra. Nende toimete kliiniline olulisus on teadmata. Seega tuleb tega kliinilise seisundi hindamine enne, kui alustatakse ravi sakubitrili/valsartaaniga patsientidel, kes kasutavad metformiini.

Olulised koostoimed puuduvad

Sakubitriili/valsartaani manustamisel koos digoksiini, varfariini, hüdroklorotiasiidi, amlodipiini, omeprasooli, karvedilooli või levonorgestreeli/etüüülöstradiooli kombinatsiooniga ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sakubitriili/valsartaani ei soovitata kasutada raseduse esimeses trimestris ning on vastunäidustatud teises ja kolmandas trimestris (vt lõik 4.3).

Valsartaan

Raseduse esimeses trimestris AKE inhibiitorite kasutamisega kaasneva teratogeensuse riski kohta ei ole epidemioloogilised andmed lõplikud, siiski ei saa välistada vähest riski suurenemist. ARBide kasutamisega kaasneva riski kohta puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed, ka selle ravimirühma puhul võib esineda sarnane risk. Kui ravi jätkamine ARBiga ei ole vältimatu, tuleb raseduse planeerimise korral patsiendi hüpertensiooni ravi muuta ning valida ravim, mille ohutusprofiil on raseduse korral teada. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi ARBiga koheselt katkestada ning alustada sobiva hüpertensiooni raviga. ARBi kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal kutsub teadaolevalt esile loodet kahjustavaid toimeid (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, kolju luustumishäireid) ning vastsündinut kahjustavaid toimeid (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia).

Kui ARBi on kasutatud raseduse kolmanda trimestri ajal, on soovitatav loote neerufunktsiooni ja koljuluu kontrollimiseks teha ultraheliuuring. Kui lapse ema on kasutanud ARBi, tuleb hoolikalt jälgida imikut hüpotensiooni tekkimise suhtes (vt lõik 4.3).

Sakubitriil

Sakubitriili kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad andmed. Loomkatsetes on täheldatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Sakubitriil/valsartaan

Sakubitriili/valsartaani kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad andmed. Loomkatsetes sakubitriili/valsartaaniga on täheldatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas sakubitriil/valsartaan eritub rinnapiima. Entresto toimeained sakubitriil ja valsartaan erituvad lakteerivate rottide piima (vt lõik 5.3). Soovimatute toimete tekkeohu tõttu rinnapiima saavatel vastsündinutel/imikutel ei soovitata seda ravimit imetamise ajal kasutada. Otsuse tegemisel, kas loobuda rinnaga toitmise või rinnaga toitmise ajaks katkestada ravi Entrestoga, tuleb arvesse võtta sakubitriili/valsartaani ravi tähtsust emale.

Fertiilsus

Puuduvad andmed sakubitriili/valsartaani toime kohta inimeste fertiilsusele. Selle ravimi uuringutes isaste ja emaste rottidega ei ilmnunud viljakuse langust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sakubitriil/valsartaan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sõidukite juhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et ravim võib aeg-ajalt põhjustada pearinglust või väsimust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal sakubitriili/valsartaaniga olid hüpotensioon (17,6%), hüperkaleemia (11,6%) ja neerukahjustus (10,1%) (vt lõik 4.4). Sakubitriili/valsartaaniga ravitud patsientidel teatati angioödeemist (0,5%) (vt valitud kõrvaltoimete kirjeldust all pool).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on kategoriseeritud vastavalt organsüsteemi põhiklassidele ja esinemissagedusele kõige sagedasem eespool, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud kõrvaltoime tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissageduse kategooria
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkaleemia*	Väga sage
	Hüpokaleemia	Sage
	Hüpoglükeemia	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage
	Peavalu	Sage
	Minestus	Sage
	Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon*	Väga sage
	Ortostaatiline hüpotensioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
	Iiveldus	Sage
	Gastriit	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Angioödeem*	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Neerukahjustus*	Väga sage
	Neerupuudulikkus (neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus)	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Sage
	Asteenial	Sage
Psühhiaatrilised häired	Hallutsinatsioonid**	Harv
	Unehäired	Harv
	Paranoia	Väga harv

*Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldust.

**Kaasa arvatud kuulmis- ja nägemishallutsinatsioonid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Angioödeem

Sakubitriili/valsartaaniga ravitud patsientidel on teatatud angioödeemist. Uuringus PARADIGM-HF teatati angioödeemist 0,5% patsientidest, keda raviti sakubitriili/valsartaaniga, võrreldes 0,2%-ga enalapriili rühmas. Angioödeemi esines sagedamini mustanahalistel, keda raviti sakubitriili/valsartaaniga (2,4%) ja enalapriiliga (0,5%) (vt lõik 4.4).

Hüperkaleemia ja seerumi kaaliumisisaldus

PARADIGM-HF uuringus teatati hüperkaleemiast ja seerumi kaaliumisisaldusest >5,4 mmol/l vastavalt 11,6% ja 19,7% sakubitriili/valsartaaniga ravitud patsientidest ning 14,0% ja 21,1% enalapriiliga ravitud patsientidest.

Vererõhk

PARADIGM-HF uuringus teatati hüpotensioonist ja kliiniliselt olulisest madalast süstoolsest vererõhust (<90 mmHg ja vähenemine võrreldes ravieelsega >20 mmHg) vastavalt 17,6% ja 4,76% sakubitriili/valsartaaniga ravitud patsientidest ning 11,9% ja 2,67% enalapriiliga ravitud patsientidest.

Neerukahjustus

PARADIGM-HF uuringus teatati neerukahjustusest 10,1% sakubitriili/valsartaaniga ravitud patsientidest ning 11,5% enalapriiliga ravitud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. Tervetel vabatahtlikel uuriti 583 mg sakubitriili/617 mg valsartaani ühekordset annust ja korduvaid 437 mg sakubitriili/463 mg valsartaani annuseid (14 päeva) ning nende annuste korral oli taluvus hea.

Sakubitriili/valsartaani vererõhku alandava toime tõttu on kõige tõenäolisem üleannustamisega seotud sümptom hüpotensioon. Asjakohane on sümptomaatiline ravi.

Ulatusliku plasmavalkudega seondumise tõttu ei seda ravimit tõenäoliselt eemaldada hemodialüüsil (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained; angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB), teised kombinatsioonid, ATC-kood: C09DX04

Toimemehhanism

Sakubitriil/valsartaan toimib angiotensiini retseptori-neprilüsiini inhibiitorina (ARNI), mis üheaegselt inhibeerib neprilüsiini (neutraalne endopeptidaas; NEP) eelravimi sakubitriili aktiivse metaboliidi LBQ657 toimet ja blokeerib angiotensiin II 1. tüüpi (AT1) retseptori valsartaani toimet. Sakubitriili/valsartaani soodne toime südame-veresoonkonnale on seotud neprilüsiini poolt lagundatavate peptiidide (nt natriureetiliste peptiidide [NP]) taseme tõusuga LBQ657 toimet ja angiotensiin II samaaegse inhibeerimisega valsartaani poolt. NP-de toime avaldub aktiveerides membraaniga seondunud guanüültsüklaasiga ühinenud retseptoreid, mille tulemusena suureneb teise virgatsaine tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) kontsentratsioon, mis võib põhjustada vasodilatsiooni, natriureesi ja diureesi, glomerulaarfiltratsiooni kiiruse ja neerude verevoolu suurenemist, reniini ja aldosterooni vabanemise inhibeerimist, sümpaatilise aktiivsuse vähenemist ning antihüpertroofilisi ja antifibrootilisi toimeid.

Valsartaan pärsib angiotensiin II kahjulikke toimeid südame-veresoonkonnale ja neerudele, blokeerides selektiivselt AT1-retseptori, ning inhibeerib ka angiotensiin II-sõltuvat aldosterooni vabanemist. See takistab reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi püsivat aktivatsiooni, mis võib viia vasokonstriksiooni, renaalse naatriumi ja vedeliku peetuse, rakkude kasvu ja proliferatsiooni aktiveerimiseni ning sellele järgneva maladaptiivse kardiovaskulaarse remodelleerumiseni.

Farmakodünaamilised toimed

Sakubitriili/valsartaani farmakodünaamilisi toimeid hinnati pärast ühekordsete ja korduvate annuste manustamist tervetele isikutele ja südamepuudulikkusega patsientidele ning need on kooskõlas üheaegse neprilüsiini inhibeerimise ja RAASi blokaadiga. 7-päevases valsartaaniga kontrollitud uuringus väljutusfraktsiooni langusega patsientidel (HF_{rEF}) viis sakubitriili/valsartaani manustamine natriureesi esialgse suurenemiseni, cGMP kontsentratsiooni suurenemiseni uriinis ja midregionaalse kodade natriureetilise peptiidi propeptiidi (MR-proANP) ja B-tüüpi natriureetilise peptiidi N-terminaalse propeptiidi (NT-proBNP) kontsentratsiooni vähenemiseni plasmas võrreldes valsartaaniga. 21-päevases uuringus HF_{rEF} patsientidel suurenes sakubitriili/valsartaani toimet oluliselt ANP ja cGMP sisaldus uriinis ja cGMP sisaldus plasmas ning vähenes NT-proBNP, aldosterooni ja endoteeliin-1 sisaldus plasmas võrreldes ravielsega. Blokeeriti ka AT1-retseptor, mida näitas reniini aktiivsuse ja reniini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Uuringus PARADIGM-HF vähenes sakubitriili/valsartaani toimet NT-proBNP ning suurenes BNP sisaldus plasmas ja cGMP sisaldus uriinis võrreldes enalapriiliga. Sakubitriil/valsartaan on neprilüsiini substraat ning seetõttu ei ole sakubitriili/valsartaaniga ravi saavatel patsientidel BNP sobiv südamepuudulikkuse biomarker (vt lõik 4.4). NT-proBNP ei ole neprilüsiini substraat, seega on NT-proBNP sobivam biomarker.

Põhjalikus QTc kliinilises uuringus tervetel meessoost isikutel ei olnud sakubitriili/valsartaani ühekordsetel annustel 194 mg sakubitriili/206 mg valsartaani ja 583 mg sakubitriili/617 mg valsartaani toimet südame repolarisatsioonile.

Neprilüsiin on üks mitmetest ensüümidest, mis osaleb amüloid-β (Aβ) vabanemises ajust ja tserebrospinaalvedelikust. Sakubitriili/valsartaani manustamist tervetele isikutele annuses 194 mg sakubitriili/206 mg valsartaani üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul seostati Aβ₁₋₃₈ sisalduse suurenemisega tserebrospinaalvedelikus võrreldes platseeboga; Aβ₁₋₄₀ ja 1-42 kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus ei muutunud. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata (vt lõik 5.3).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mõnedes publikatsioonides on ravimi tugevused 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg märgitud vastavalt 50 mg, 100 mg või 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, keskne III faasi uuring, oli 8442 patsiendi osalusega rahvusvaheline randomiseeritud topeltpimeuuring, kus võrreldi sakubitriili/valsartaani enalapriiliga kroonilise südamepuudulikkuse (NYHA klass II...IV) ja vähenenud väljutusfraktsiooniga (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 40\%$, hiljem parandatud $\leq 35\%$ -ks) täiskasvanud patsientidel, manustatuna lisaks muule südamepuudulikkuse ravile. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarse (KV) surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise liitulemusnäitaja. Skriinimisel arvati välja patsiendid, kelle süstoolne vereõhk oli < 100 mmHg, kellel esines raske neerupuudulikkus (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ja raske maksakahjustus, seega neid ei uuritud prospektiivselt.

Enne uuringus osalemist said patsiendid standardravi, mis sisaldas AKE inhibiitoreid/ARBe ($>99\%$), beetablokaatoreid (94%), mineralokortikoidi antagonistide (58%) ja diureetikume (82%). Jälgimise kestuse mediaan oli 27 kuud ja patsiente raviti kuni 4,3 aastat.

Patsiendid pidid lõpetama käimasoleva AKE inhibiitori või ARBi kasutamise ja alustama ühepoolset pimendatud sissejuhatavat perioodi, mille käigus nad said ravi enalapriiliga 10 mg kaks korda ööpäevas, millele järgnes ühepoolset pimendatud ravi sakubitriili/valsartaaniga annuses 100 mg kaks korda ööpäevas, mida suurendati 200 mg-ni kaks korda ööpäevas (ravi lõpetamise kohta sellel perioodil vt lõik 4.8). Seejärel randomiseeriti patsiendid uuringu topeltpimedasse perioodi, mille käigus nad said kas sakubitriili/valsartaani annuses 200 mg või enalapriili annuses 10 mg kaks korda ööpäevas [sakubitriil/valsartaan (n=4209); enalapriil (n=4233)].

Uuritud populatsiooni keskmine vanus oli 64 aastat ja 19% olid 75-aastased või vanemad. Randomiseerimise ajal oli 70%-l patsientidest NYHA klass II, 24%-l klass III ja 0,7%-l klass IV. Keskmine vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli 29% ning 963 patsiendil (11,4%) oli ravieelselt vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $>35\%$ and $\leq 40\%$.

Sakubitriili/valsartaani rühmas kasutas uuringu lõppedes 76% patsientidest eesmärkanust 200 mg kaks korda ööpäevas (keskmine ööpäevane annus 375 mg). Enalapriili rühmas kasutas uuringu lõppedes 75% patsientidest eesmärkanust 10 mg kaks korda ööpäevas (keskmine ööpäevane annus 18,9 mg).

Sakubitriil/valsartaan oli parem enalapriilist, vähendades kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise riski 21,8% võrreldes enalapriili 26,5%-ga. Kardiovaskulaarse surma ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise liitulemusnäitaja korral oli absoluutse riski vähenemine 4,7%, ainult kardiovaskulaarse surma korral 3,1% ning ainult südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise korral 2,8%. Võrreldes enalapriiliga oli suhtelise riski vähenemine 20% võrreldes enalapriiliga (vt tabel 2). Seda toimet täheldati varakult ja see püsis kogu uuringu kestel (vt joonis 1). Mõlemad komponendid toetasid riski vähenemist. Äkksurm moodustas 45% kardiovaskulaarsetest surmadest ja see vähenes 20% ravi sakubitriili/valsartaaniga saanud patsientidel võrreldes enalapriiliga ravitud patsientidega (HR 0,80, p=0,0082). Südame pumbafunktsiooni puudulikkus moodustas 26% kardiovaskulaarsetest surmadest ja see vähenes 21% ravi sakubitriili/valsartaaniga saanud patsientidel enalapriiliga ravitud patsientidega võrreldes (HR 0,79, p=0,0338).

Sellist riski vähenemist täheldati järjekindlalt alarühmade lõikes, sealhulgas soo, vanuse, rassi, geograafilise piirkonna, NYHA klassi (II/III), väljutusfraktsiooni, neerufunktsiooni, diabeedi või hüpertensiooni anamneesi, eelneva südamepuudulikkuse ravi ja kodade virvenduse alarühmades.

Sakubitriil/valsartaan parandas elulemust, vähendades oluliselt üldist suremust 2,8% (sakubitriil/valsartaan, 17%, enalapriil, 19,8%). Suhteline riski vähenemine oli 16% võrreldes enalapriiliga (vt tabel 2).

Tabel 2 Ravi toime esmasele liitlulemusnäitajale, selle komponentidele ja üldisele suremusele, jälgimisperioodi kestuse mediaan 27 kuud

	Sakubitriil/v alsartaan N=4187 [#] n (%)	Enalapriil N=4212 [#] n (%)	Riski suhtarv (95% CI)	Suhtelise riski vähenemine	p-väärtus ***
Esmane liitlulemusnäitaja – KV surm ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimised*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Esmase liitlulemusnäitaja üksikkomponendid					
KV surm**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Esimene südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Teisene tulemusnäitaja					
Üldine suremus	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

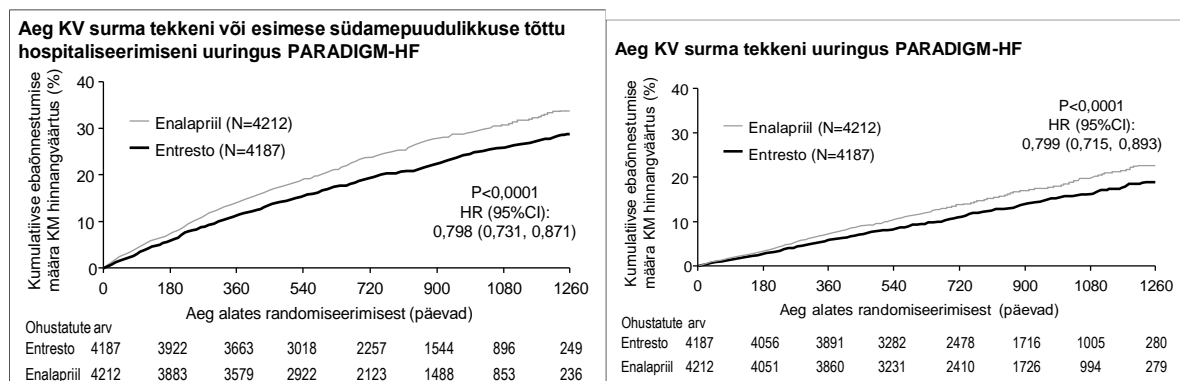
*Esmast tulemusnäitajat määratleti kui aega esimese kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhu tekkeni.

**KV surm hõlmab kõiki patsiente, kes surid kuni andmete kogumise lõppkuupäevani, hoolimata eelnevast hospitaliseerimisest.

***Ühepoolne p-väärtus

[#]Täielik analüüsikogum

Joonis 1 Esmase liitlulemusnäitaja ja KV surma komponendi Kaplan-Meieri kõverad



TITRATION

TITRATION oli 12-nädalane ohutuse ja talutavuse uuring 538 kroonilise südamepuudulikkuse (NYHA klass II...IV) ja süstoolse düsfunktsiooniga (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 35\%$) patsiendil, kes ei olnud varem AKE inhibiitori ega ARB-ga ravi saanud või kes olid enne uuringuga liitumist saanud AKE inhibiitoreid või ARB-ravi erinevates annustes. Patsiendid said sakubitriili/valsartaani algannusena 50 mg kaks korda ööpäevas, mida tiitriti 100 mg-ni kaks korda ööpäevas ja seejärel eesmärknuseni 200 mg kaks korda ööpäevas 3-nädalase või 6-nädalase intervalliga.

Patsientide seas, kes ei olnud eelnevalt AKE inhibiitorit või ARB-ravi saanud või olid ravi saanud väikeses annuses (samaväärne <10 mg enalapriiliga ööpäevas), saavutas ja säilitas sakubitriili/valsartaani 200 mg annuse rohkem patsiente, kui annust suurendati 6-nädalase (84,8%) intervalliga 3 nädalaga (73,6%) võrreldes. Sakubitriili/valsartaani eesmärknuseni 200 mg kaks korda ööpäevas saavutas ja säilitas kokku 76% patsientidest, kellel ei olnud 12 nädala jooksul ühtegi ravikatkestust ega annuse vähendamist.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada sakubitriili/valsartaaniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta südamepuudulikkuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Sakubitriil/valsartaanis sisalduv valsartaan on parema bioaadavusega kui teistes turulolevates tablettvormides; sakubitriil/valsartaanis sisalduv valsartaan annuses 26 mg, 51 mg ja 103 mg on samaväärne vastavalt 40 mg, 80 mg ja 160 mg valsartaaniga teistes turulolevates tablettvormides.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist laguneb sakubitriil/valsartaan valsartaaniks ja eelravim sakubitriiliks. Sakubitriil metaboliseerub edasi aktiivseks metaboliidiks LBQ657. Nende maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub vastavalt 2 tunni, 1 tunni ja 2 tunni möödudes. Sakubitriili ja valsartaani suukaudne absoluutne bioaadavus on hinnanguliselt vastavalt rohkem kui 60% ja 23%.

Pärast sakubitriili/valsartaani manustamist kaks korda ööpäevas saabub sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani tasakaaluseisund kolme päevaga. Tasakaaluseisundis ei kuhju sakubitriil ja valsartaan olulisel määral, samal ajal kui LBQ657 kuhjub 1,6-kordselt. Manustamisel koos toiduga ei ole kliiniliselt olulist mõju sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani plasmakontsentratsioonile. Seetõttu võib sakubitriili/valsartaani manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Sakubitriili, LBQ657 ja valsartaan seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%). Kontsentratsioonide võrdlus plasmas ja tserebrospinaalvedelikus näitab, et LBQ657 läbib vähesel määral hematoentsefaalbarjääri (0,28%). Valsartaani ja sakubitriili keskmine näiline jaotusruumala oli vastavalt 75 kuni 103 liitrit.

Biotransformatsioon

Sakubitriil muudetakse karboksüülesterasid 1b ja 1c poolt kiiresti LBQ657-ks; LBQ657 olulisel määral ei metaboliseeru. Valsartaani metabolism on minimaalne, ainult umbes 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikeses kontsentratsioonis ($<10\%$) tuvastatud valsartaani hüdroksüülmetaboliiti.

Kuna sakubitriili ja valsartaani CYP450 ensüümide poolt vahendatud metabolism on minimaalne, ei ole CYP450 ensüüme mõjutavate ravimite samaaegsel manustamisel oodata mõju farmakokineetikale.

In vitro metabolismi uuringud näitavad, et võimalus CYP450-põhinevate ravimkoostoitmete tekkeks on väike, sest sakubitriili/valsartaani CYP450 ensüümide vahendusel toimuv metabolism on piiratud. Sakubitriil/valsartaan ei indutseeri ega inhibeerib CYP450 ensüüme.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist eritub uriiniga 52...68% sakubitriilist (peamiselt LBQ657-na) ning ~13% valsartaanist ja selle metaboliitidest; roojaga eritub 37...48% sakubitriilist (peamiselt LBQ657-na) ning 86% valsartaanist ja selle metaboliitidest.

Sakubitriil, LBQ657 ja valsartaan elimineeruvad plasmast keskmise eliminatsiooni poolväärtusajaga ($T_{1/2}$) vastavalt ligikaudu 1,43 tundi, 11,48 tundi ja 9,90 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Uuritud sakubitriili/valsartaani annusevahemikus 24 mg sakubitriili/26 mg valsartaani kuni 97 mg sakubitriil/103 mg valsartaani oli sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani farmakokineetika ligikaudu lineaarne.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel suureneb LBQ657 ja valsartaani plasmakontsentratsioon vastavalt 42% ja 30% võrreldes nooremate inimestega.

Neerufunktsiooni häired

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel on täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja LBQ657 plasmakontsentratsiooni vahel. Mõõduka ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja raske neerukahjustusega ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidel oli LBQ657 plasmakontsentratsioon vastavalt 1,4 ja 2,2 korda suurem võrreldes kerge neerukahjustusega ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidega, mis oli ühtlasi suurim PARADIGM-HF uuringusse kaasatud patsiendirühm. Valsartaani plasmakontsentratsioon oli mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel sarnane kerge neerukahjustusega patsientidega. Dialüüsi saavate patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna LBQ657 ja valsartaan seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole nad tõenäoliselt efektiivselt eemaldatavad dialüüsi teel.

Maksafunktsiooni häired

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel suurenes sakubitriili plasmakontsentratsioon vastavalt 1,5 ja 3,4 korda, LBQ657 plasmakontsentratsioon 1,5 ja 1,9 korda ning valsartaani plasmakontsentratsioon 1,2 ja 2,1 korda võrreldes sobivate tervete isikutega. Siiski suurenes kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaba LBQ657 plasmakontsentratsioonid vastavalt 1,47 ja 3,08 korda ning vaba valsartaani plasmakontsentratsioonid vastavalt 1,09 ja 2,20 korda võrreldes sobivate tervete isikutega. Raske maksakahjustuse, biliaarse tsirroosi ja kolestaasiga patsientidel ei ole sakubitriili/valsartaani kasutamist uuritud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Soo mõju

Sakubitriili/valsartaani farmakokineetika (sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani) on sarnane mees- ja naissoost isikutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja viljakuse mittekliinilised uuringud (sealhulgas uuringud eraldi sakubitriili ja valsartaaniga ja/või sakubitriili/valsartaaniga) ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus, reproduktsioon ja areng

Ravi sakubitriili/valsartaaniga organogeneesi perioodil viis embrüo/loote suurenenud suremuseni rottidel annuste ≥ 49 mg sakubitriili/51 mg valsartaani/kg/ööpäevas ($\leq 0,72$ korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest [*maximum recommended human dose*, MRHD] AUC põhjal) ja küülikutel annuste $\geq 4,9$ mg sakubitriili /5,1 mg valsartaani/kg/ööpäevas (2 korda ja 0,03 korda MRHD vastavalt valsartaani ja LBQ657 AUC põhjal) kasutamisel. Ravim on teratogeenne loote hüdrosefaalia madala esinemissageduse põhjal, mis oli seotud emasloomale manustatud toksiliste annustega ja mida täheldati küülikutel sakubitriili/valsartaani annuse $\geq 4,9$ mg sakubitriili /5,1 mg valsartaani/kg/ööpäevas puhul. Kardiovaskulaarseid häireid (peamiselt kardiomegaalia) täheldati küülikute loodetel, kasutades emasloomal mittetoksilisi annuseid (1,46 mg sakubitriili/1,54 mg valsartaani/kg/ööpäevas). Kasutades sakubitriili/valsartaani annuses 4,9 mg sakubitriili/5,1 mg valsartaani/kg/ööpäevas täheldati küülikutel loote kahe luustumishäire (moondunud rinnakulülid, rinnakulülide bipartiitne luustumine) vähest sagenemist. Sakubitriili/valsartaani ebasoodsad toimed embrüole/lootele on seotud angiotensiini retseptoreid blokeeriva toimega (vt lõik 4.6).

Ravi sakubitriiliga organogeneesi faasis põhjustas küülikutel embrüo-loote suremust ja embrüo-loote toksilisust (loote kaalu vähenemine ja skeleti väärarendud) emasloomale toksiliste annuste juures (500 mg/kg/ööpäevas; 5,7 korda MRHD LBQ657 AUC põhjal). Annustega >50 mg/kg/ööpäevas täheldati luustumise vähest hilinemist. Seda leidu ei loeta kõrvaltoimeks. Sakubitriiliga ravitud rottidel ei täheldatud embrüo-loote toksilisust ega teratogeensust. Rottidel oli sakubitriili annus, mille korral embrüo-loote kõrvaltoimeid ei täheldatud vähemalt 750 mg/kg/ööpäevas ja küülikutel 200 mg/kg/ööpäevas (2,2 korda MRHD LBQ657 AUC põhjal).

Pre- ja postnataalse arengu uuringud rottidel, mis viidi läbi sakubitriili annustega kuni 750 mg/kg/ööpäevas (2,2 korda MRHD AUC põhjal) ja valsartaani annustega kuni 600 mg/kg/ööpäevas (0,86 korda MRHD AUC põhjal), näitavad, et ravi sakubitriili/valsartaaniga organogeneesi, gestatsiooni ja laktatsiooni ajal võib mõjutada järglaste arengut ja elulemust.

Muud prekliinilised leiud

Sakubitriil/valsartaan

Sakubitriili/valsartaani toimet amüloid- β kontsentratsioonile tserebrospinaalvedelikus ja ajukoes hinnati noortel (2...4-aastastel) makaakidel, keda raviti sakubitriili/valsartaaniga (24 mg sakubitriili/26 mg valsartaani/kg/ööpäevas) kahe nädala vältel. Selles uuringus vähenes makaakidel tserebrospinaalvedeliku A β kliirens, tõusis A β 1-40, 1-42 ja 1-38 tase tserebrospinaalvedelikus; puudus vastav A β taseme tõus ajus. Kahenädalases tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus inimestel ei täheldatud A β 1-40 ja 1-42 taseme tõusu tserebrospinaalvedelikus (vt lõik 5.1). Lisaks ei ilmnenud märke amüloidkollate esinemisest ajus makaakidega läbi viidud toksilisuse uuringus, kus kasutati sakubitriili/valsartaani annuses 146 mg sakubitriili/154 mg valsartaani/kg/ööpäevas 39 nädala vältel. Amüloidisisaldust siiski ei määratud kvantitatiivselt selles uuringus.

Sakubitriil

Noortel rottidel (7 kuni 70 päeva pärast sündi), keda raviti sakubitriiliga, aeglustus vanusest tulenev luukoe areng ja luude pikenemine. Uuring täiskasvanud rottidega näitas vaid minimaalset mööduvat pärssivat toimet luukoe mineraalsele tihedusele, kuid mitte ühelegi teisele luukasvuga seotud parameetritele, mis viitab sellele, et sakubitriilil ei ole normaalsetes tingimustes olulist toimet täiskasvanud patsientide luukoele. Siiski ei saa välistada sakubitriili kergest mööduvat toimet luumurdude varasele paranemisfaasile.

Valsartaan

Noortel rottidel (7 kuni 70 päeva pärast sündi), keda raviti valsartaani annustega alates 1 mg/kg/ööpäevas tekkisid pöördumatud muutused neerudes, mis seisnesid tubulaarses nefropaatias (vahel kaasnes tubulaarepiteeli nekroos) ja vaagna dilatatsioon. Need muutused neerudes on vastavad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II 1. tüüpi blokaatorite oodatava tugevnenud farmakoloogilise toimega; neid toimeid täheldati rottidel, kes said ravi esimesel 13 elupäeval. See periood vastab inimese 36. rasedusnädalale., mis võib vahel ulatuda kuni 44. nädalani pärast viljastumist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Krospovidoon, tüüp A
Magneesiumstearaat
Talk
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Õhuke polümeerikate

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos, asenduse tüüp 2910 (3 mPa·s)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (4000)
Talk
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos, asenduse tüüp 2910 (3 mPa·s)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (4000)
Talk
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos, asenduse tüüp 2910 (3 mPa·s)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (4000)
Talk
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC blistrid.

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurused: 14, 20, 28, 56 või 196 õhukese polümeerikattega tabletti ja hulgipakendis 196 (7 pakendit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurused: 14, 20, 28, 56, 168 või 196 õhukese polümeerikattega tabletti ja hulgipakendis 168 (3 pakendit, igas 56) või 196 (7 pakendit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurused: 14, 20, 28, 56, 168 või 196 õhukese polümeerikattega tabletti ja hulgipakendis 168 (3 pakendit, igas 56) või 196 (7 pakendit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/15/1058/005-007

EU/1/15/1058/014-016

EU/1/15/1058/021-022

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Farma S.p.A
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Italia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava 9220
Sloveenia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 24 mg/26 mg tablett sisaldab 24,3 mg sakubitriili ja 25,7 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/001	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/008	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/009	20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/010	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/018	196 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Entresto 24 mg/26 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 24 mg/26 mg tablett sisaldab 24,3 mg sakubitriili ja 25,7 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 196 (7 pakendit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/017

196 õhukese polümeerikattega tabletti (7 pakendit, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 24 mg/26 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 24 mg/26 mg tablett sisaldab 24,3 mg sakubitriili ja 25,7 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/017

196 õhukese polümeerikattega tabletti (7 pakendit, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 24 mg/26 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 24 mg/26 mg tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 49 mg/51 mg tablett sisaldab 48,6 mg sakubitriili ja 51,4 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/002	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/003	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/011	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/012	20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/019	168 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/020	196 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Entresto 49 mg/51 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 49 mg/51 mg tablett sisaldab 48,6 mg sakubitriili ja 51,4 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 168 (3 pakendit, igas 56) õhukese polümeerikattega tabletti

Hulgipakend: 196 (7 pakendit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/004	168 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, igas 56)
EU/1/15/1058/013	196 õhukese polümeerikattega tabletti (7 pakendit, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 49 mg/51 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 49 mg/51 mg tablett sisaldab 48,6 mg sakubitriili ja 51,4 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.
56 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/004

168 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, igas 56)

EU/1/15/1058/013

196 õhukese polümeerikattega tabletti (7 pakendit, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 49 mg/51 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 49 mg/51 mg tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 97 mg/103 mg tablett sisaldab 97,2 mg sakubitriili ja 102,8 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/005	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/006	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/014	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/015	20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/021	168 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1058/022	196 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Entresto 97 mg/103 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 97 mg/103 mg tablett sisaldab 97,2 mg sakubitriili ja 102,8 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 168 (3 pakendit, igas 56) õhukese polümeerikattega tabletti

Hulgipakend: 196 (7 pakendit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/007	168 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, igas 56)
EU/1/15/1058/016	196 õhukese polümeerikattega tabletti (7 pakendit, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 97 mg/103 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 97 mg/103 mg tablett sisaldab 97,2 mg sakubitriili ja 102,8 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.
56 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/004

168 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, igas 56)

EU/1/15/1058/016

196 õhukese polümeerikattega tabletti (7 pakendit, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 97 mg/103 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 97 mg/103 mg tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sakubitriil/valsartaan (*sacubitrilum/valsartanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Entresto ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Entresto võtmist
3. Kuidas Entrestot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Entrestot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim Entresto ja milleks seda kasutatakse

Entresto on ravim, mis sisaldab angiotensiini retseptori-nepriilüsiini inhibiitorit. See koosneb kahest toimeainest - sakubitriil ja valsartaan.

Entrestot kasutatakse pikaajalise südamepuudulikkuse ühe tüübi raviks täiskasvanutel.

Seda tüüpi südamepuudulikkus tekib, kui süda on nõrk ja ei suuda kopsudesse ja ülejäänud kehasse piisavalt verd pumbata. Kõige sagedasemad südamepuudulikkuse sümptomid on õhupuudus, kurnatus, väsimus ja pahkluude turse.

2. Mida on vaja teada enne Entresto võtmist

Entrestot ei tohi võtta:

- kui olete sakubitriili, valsartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate mõnda ravimit, mida nimetatakse angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriks (näiteks enalapriil, lisinopriil või ramipriil). AKE inhibiitoreid kasutatakse kõrge vererõhu või südamepuudulikkuse raviks. Kui te olete AKE inhibiitorit võtnud, oodake vähemalt 36 tundi enne Entresto võtmise alustamist (vt „Muud ravimid ja Entresto”).
- kui teil või mõnel teie pereliikmel on kunagi esinenud angioödeem (näo, huulte, keele ja/või kõriturse, hingamisraskused) AKE inhibiitori või angiotensiini retseptori blokaatori (ARB) (näiteks valsartaan, telmisartaan või irbesartan) kasutamisel.
- kui teil on suhkurtõbi või neerutalitluse häire ning teid ravitakse täiendavalt vererõhu alandamiseks ravimiga, mis sisaldab aliskireeni (vt „Muud ravimid ja Entresto”).
- kui teil on raske maksahaigus.
- kui te olete üle 3 kuu rase (samuti on soovitatav selle ravimi kasutamist vältida raseduse varastes staadiumites, vt „Rasedus ja imetamine”).

Kui midagi ülal loetletust kehtib teie kohta, ärge võtke Entrestot ja rääkige sellest oma arstile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Entresto võtmist ja võtmise ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega,

- kui teid ravitakse angiotensiini retseptori blokaatori (ARB) või aliskireeniga (vt „Entrestot ei tohi võtta”);
- kui teil on kunagi esinenud angioödeem (vt „Entrestot ei tohi võtta” ja lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on madal vererõhk või te võtate teisi ravimeid, mis alandavad vererõhku (näiteks diureetikumi) või kui te oksendate või teil on kõhulahtisus, eriti kui olete 65-aastane või vanem või teil on neeruhaigus ja madal vererõhk;
- kui teil on raske neeruhaigus;
- kui teil on vedelikupuudus;
- kui teie neeruarter on ahenenud;
- kui teil on maksahaigus;
- kui teil on hallutsinatsioonid, paranoiat või unehäireid.

Teie arst võib regulaarselt kontrollida teie vere kaaliumisisaldust kogu Entresto-ravi vältel.

Kui midagi ülal loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele enne Entresto võtmist.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele (vanuses alla 18 aasta), sest ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Entresto

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Vajalik võib olla annuse muutmine, muude ettevaatusabinõude rakendamine või isegi ühe ravimi võtmise katkestamine. Eriliselt oluline on see järgmiste ravimitega:

- AKE inhibiitorid. Entrestot ei tohi võtta koos AKE inhibiitoriga. Kui te võtsite AKE inhibiitorit, siis ärge alustage Entresto võtmist enne, kui on möödunud vähemalt 36 tundi viimasest AKE inhibiitori annusest (vt „Entrestot ei tohi võtta”). Kui te lõpetate Entresto võtmise, siis ärge alustage AKE inhibiitori võtmist enne, kui on möödunud vähemalt 36 tundi viimasest Entresto annusest.
- teised ravimid, mida kasutatakse südamepuudulikkuse või kõrge vererõhu raviks, näiteks angiotensiini retseptori blokaatorid või aliskireen (vt „Entrestot ei tohi võtta”).
- mõned statiinide hulka kuuluvad ravimid, mida kasutatakse vere kõrge kolesteroolisisalduse korral (näiteks atorvastatiin).
- sildenafil, erektsioonihäirete või kopsuvereringe hüpertensiooni ravim.
- ravimid, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad ravimid ja hepariin.
- valuvaigistite rühm, mida kutsutakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks (MSPVA) või selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (Cox-2) inhibiitorid. Kui te võtate nendest midagi, on võimalik, et teie arst peab enne ravi alustamist või annuse kohandamisel kontrollima teie neerutalitlust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).
- liitium, teatud tüüpi psühhiaatriliste haiguste ravim.
- furosemiid, diureetikumide hulka kuuluv ravim, mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.
- nitroglütseriin, mida kasutatakse rinnaangiini raviks.
- mõned antibiootikumide rühmad (rifamütsiini rühm), tsüklosporiin (kasutatakse siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks) või viirusvastased ravimid, nagu ritonaviir (kasutatakse HIVi/AIDSi ravis).
- metformiin, mida kasutatakse suhkurtõve ravis.

Kui midagi ülal loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arstile või apteekrile enne Entresto võtmist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate oma arstiga rääkima, kui te arvate end olevat rase (või et võite jääda rasedaks). Tavaolukorras soovivad teie arst teile selle ravimi võtmise lõpetada enne rasedaks jäämist või niipea, kui saate teada, et olete rase, arst soovivad teile Entresto asendada muu ravimiga.

Seda ravimit ei soovitata kasutada raseduse alguses ning ei tohi võtta pärast 3. raseduskuud, sest see võib kahjustada lapse tervist, kui kasutada pärast 3. raseduskuud.

Imetamine

Entrestot ei soovitata kasutada rinnaga toitmise ajal. Teavitage oma arsti, kui te toidate last rinnaga või kavatsete alustada rinnaga toitmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enne autojuhtimist, tööriistade või masinate kasutamist või teiste tähelepanu nõudvate tegevuste alustamist veenduge, et teate, kuidas Entresto teile mõjub. Kui teil tekib ravimi võtmise ajal pearinglus või tugev väsimustunne, siis ärge juhtige autot, ärge sõitke jalgrattaga ega kasutage tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Entrestot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliselt alustatakse ravi kas 24 mg/26 mg või 49 mg/51 mg-ga kaks korda ööpäevas (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul). Teie arst määrab täpse algannuse vastavalt sellele, mis ravimeid te varasemalt võtnud olete. Seejärel kohandab arst teie ravimiannust vastavalt teie ravivastusele kuni saavutatakse teile sobivaim annus.

Tavaline soovitatud eesmärkannus on 97 mg/103 mg kaks korda ööpäevas (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul).

Entresto kasutamisel võib patsiendil tekkida madal vererõhk (pearinglus, uimasus), vere kaaliumisisalduse suurenemine (seda saab arst tuvastada vereanalüüsiga) või neerutalitluse vähenemine. Sellistel juhtudel võib arst mõne muu ravimi annust vähendada, mida te peale Entresto võtate, ajutiselt vähendada Entresto annust või lõplikult katkestada ravi Entrestoga.

Tabletid neelake klaasi veega. Entrestot võib võtta toiduga koos või ilma. Tablettide tükeldamine või purustamine ei ole soovitatav.

Kui te võtate Entrestot rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Entresto tablette või kui keegi teine on võtnud teie tablette, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Kui teil tekib tõsine pearinglus ja/või minestus, teavitage kiiremas korras sellest oma arsti ning olge lamavas asendis.

Kui te unustate Entrestot võtta

Ravimit on soovitatav võtta iga päev samal ajal. Kui te sellest hoolimata unustate ravimi võtmata, peate järgmise tableti võtma järgmisel ettenähtud manustamiskorral. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Entresto võtmise

Entresto-ravi katkestamine võib teie seisundit halvemaks muuta. Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

- Lõpetage Entresto võtmine ja otsige meditsiinilist abi, kui te märkate midagi järgnevast: näo, huulte, keele ja/või kõriturse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskuseid. Need võivad olla angioödeemi nähud (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1-1 inimesel 100-st).

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

Kui mõni neist kõrvaltoimetest muudub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1-1 inimesel 10-st)

- madal vererõhk (pearinglus, uimasus);
- kõrge kaaliumisisaldus veres (vereanalüüsiga tuvastatud);
- neerutalitluse häire (neerukahjustus).

Sage (võib tekkida kuni 1-1 inimesel 10-st)

- köha;
- pearinglus;
- vere punaliblede arvu vähenemine (vereanalüüsiga tuvastatud);
- väsimus;
- (äge) neerupuudulikkus (raske neeruhaigus);
- madal kaaliumisisaldus veres (vereanalüüsiga tuvastatud);
- peavalu;
- minestus;
- nõrkus;
- iiveldus;
- madal vererõhk (pearinglus, uimasus) tõustes püsti istuvast või lamavast asendist;
- gastriit (maovalu, iiveldus);
- pöörlemise tunne;
- madal veresuhkruisisaldus (vereanalüüsiga tuvastatud).

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1-1 inimesel 100-st)

- allergiline reaktsioon lööbe ja sügelusega;
- pearinglus tõustes püsti istuvast asendist.

Harv (võib tekkida kuni 1-1 inimesel 1000-st)

- hallutsinatsioonid;
- muutused uneharjumustes.

Väga harv (võib tekkida 1-1 inimesel 10000-st)

- paranoia.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Entresto säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast EXP.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on rikutud või avamise jälgedega.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Entresto sisaldab

- Toimeained on sakubitriil ja valsartaan.
 - Üks 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 24,3 mg sakubitriili ja 25,7 mg valsartaani naatriumisoola kompleksina.
 - Üks 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 48,6 mg sakubitriili ja 51,4 mg valsartaani naatriumisoola kompleksina.
 - Üks 97,2 mg/102,8 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 97 mg sakubitriili ja 103 mg valsartaani naatriumisoola kompleksina.
- Teised koostisosad on tableti sisus mikrokristalliline tselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, krospovidoon, magneesiumstearaat, talk ja kolloidne veevaba ränidioksiid.
- 24 mg/26 mg ja 97 mg/103 mg tableti katte koostisosad on hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool (4000), talk, punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).
- 49 mg/51 mg tableti katte koostisosad on hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool (4000), talk, punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Entresto välja näeb ja pakendi sisu

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatuvioletsed ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on „NVR” ta teisel küljel „LZ”. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on „NVR” ta teisel küljel „L1”. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on „NVR” ta teisel küljel „L11”. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 15,1 mm x 6,0 mm.

Tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 14, 20, 28, 56, 168 või 196 tabletti ja hulgipakendites, mis koosnevad 7 karbist, igas 28 tabletti. 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg tabletid on saadaval ka hulgipakendites, mis koosnevad 3 karbist, igas 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Farma S.p.A
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Itaalia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDA VA

Trimlini 2D
Lendava 9220
Sloveenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>