

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrida in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 48,6 mg sakubitrida in 51,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrida in 102,8 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

Vijoličasto bela ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, brez razdelilne zareze in z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "LZ" na drugi. Tablete so velike približno 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumena ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, brez razdelilne zareze in z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "L1" na drugi. Tablete so velike približno 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rožnata ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, brez razdelilne zareze in z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "L11" na drugi. Tablete so velike približno 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Entresto je indicirano za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Entresto je ena tableta 49 mg/51 mg dvakrat na dan, razen v spodaj opisanih primerih. Odmerek je treba na 2-4 tedne podvojiti do ciljnega odmerka, ki je ena tableta 97 mg/103 mg dvakrat na dan, in pri tem upoštevati, kako bolnik prenaša zdravilo (glejte poglavje 5.1).

Če imajo bolniki težave s prenašanjem zdravila (sistolični krvni tlak, ki ne presega 95 mmHg, simptomatsko hipotenzijo, hiperkaliemijo, moteno delovanje ledvic), je priporočeno prilagajanje odmerjanja sočasnih zdravil oziroma začasno znižanje odmerka ali prekinitvev odmerjanja zdravila Entresto (glejte poglavje 4.4).

V raziskavi PARADIGM-HF so bolnikom zdravilo Entresto odmerjali v kombinaciji z drugimi zdravili za srčno popuščanje, namesto zaviralcev angiotenzinske konvertaze (zaviralcev ACE) ali drugih zaviralcev receptorjev angiotenzina II (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, ki v tem času ne jemljejo zaviralcev ACE ali zaviralcev receptorjev angiotenzina II ali jemljejo nizke odmerke teh zdravil, je na voljo le malo izkušenj, zato je pri uporabi zdravila Entresto pri teh bolnikih priporočen začetni odmerek 24 mg/26 mg dvakrat na dan in počasna titracija odmerka (podvajanje odmerka na 3-4 tedne) (glejte »Raziskava TITRATION« v poglavju 5.1).

Zdravila se ne sme uvajati bolnikom, pri katerih koncentracija kalija v serumu presega 5,4 mmol/l ali imajo sistolični krvni tlak pod 100 mmHg (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom 100 do 110 mmHg velja razmisliti o začetnem odmerku 24 mg/26 mg dvakrat na dan.

Zdravila Entresto se ne sme odmerjati sočasno z zaviralcem ACE ali zaviralcem receptorjev angiotenzina II. Ker pri sočasni uporabi z zaviralcem ACE obstaja tveganje za angioedem, se ga ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prekinitve zdravljenja z zaviralcem ACE (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Valsartan, ki ga vsebuje zdravilo Entresto, ima boljšo biološko uporabnost kot valsartan v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu (glejte poglavje 5.2).

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, naj vzame samo naslednji odmerek po razporedu. Lomljenje ali drobljenje tablet ni priporočeno.

Posebne skupine bolnikov

Starejši ljudje

Pri starejših bolnikih je treba odmerek prilagoditi njihovi ledvični funkciji.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije 60-90 ml/min/1,73 m²) prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije 30-60 ml/min/1,73 m²) je treba razmisliti o začetnem odmerku 24 mg/26 mg dvakrat na dan. Ker je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²) na voljo zelo malo kliničnih izkušenj (glejte poglavje 5.1), je pri uporabi zdravila Entresto potrebna previdnost in priporočeni začetni odmerek je 24 mg/26 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih izkušenj in uporaba zdravila Entresto pri teh bolnikih ni priporočena.

Okvara jeter

Pri odmerjanju zdravila Entresto bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) oziroma z vrednostmi aspartat aminotransferaze (AST) ali alanin aminotransferaze (ALT), ki več kot dvakrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti, je na voljo le malo kliničnih izkušenj. Pri teh bolnikih je pri uporabi zdravila Entresto potrebna previdnost in priporočeni začetni odmerek je 24 mg/26 mg dvakrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (Child-Pugh stopnje C) je uporaba zdravila Entresto kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Entresto pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Entresto je mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba zaužiti s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sočasna uporaba z zaviralci ACE (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Zdravila Entresto se ne sme odmerjati prej kot po preteku 36 ur od prekinitve zdravljenja z zaviralcem ACE.
- Anamneza angioedema zaradi predhodnega zdravljenja z zaviralcem ACE ali zaviralcem angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.4).
- Dedni ali idiopatski angioedem (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza (glejte poglavje 4.2).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (sistema RAA)

- Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zaviralcem ACE je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.3). Zdravljenja s sakubitril/valsartanom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka zaviralca ACE. Če bolnik prekine zdravljenje s sakubitril/valsartanom, se zdravljenja z zaviralcem ACE ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka sakubitril/valsartana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).
- Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z neposrednim zaviralcem renina, kot je aliskiren, ni priporočena (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).
- Zdravilo Entresto vsebuje valsartan, zato se ga ne sme odmerjati sočasno z drugim zdravilom, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Hipotenzija

Zdravila se ne sme uvajati, če sistolični krvni tlak pri bolniku ne znaša ≥ 100 mmHg. Uporabe zdravila pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom < 100 mmHg niso proučevali (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, ki so v kliničnih raziskavah prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o primerih simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, pri bolnikih z ledvičnim obolenjem in bolnikih z nizkim sistoličnim krvnim tlakom (< 112 mmHg). Ob začetku zdravljenja oziroma med titriranjem odmerka sakubitril/valsartana je treba rutinsko spremljati krvni tlak. Če pride do hipotenzije, je priporočeno znižanje odmerka ali prekinitve zdravljenja s sakubitril/valsartanom (glejte poglavje 4.2). Razmisliti je treba o prilagajanju odmerjanja diuretikov, sočasno uporabljenih antihipertenzivov in odpravljanju drugih vzrokov hipotenzije (na primer hipovolemije). Verjetnost za simptomatsko hipotenzijo je večja pri bolnikih s hipovolemijo zaradi na primer zdravljenja z diuretiki, diete z zmanjšanim vnosom soli, diareje ali bruhanja. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja s sakubitril/valsartanom, vendar je pri izvajanju takšnih korektivnih ukrepov potreben skrben razmislek zaradi tveganja za volumsko preobremenitev.

Moteno delovanje ledvic

Pregled bolnikov s popuščanjem srca mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije. Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic je tveganje za razvoj hipotenzije povečano (glejte poglavje 4.2). Izkušeni bolniki s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²), je zelo malo in pri teh bolnikih je tveganje za hipotenzijo lahko najbolj povečano (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih izkušenj in uporaba sakubitril/valsartana pri teh bolnikih ni priporočena.

Zmanjšanje delovanja ledvic

Uporaba sakubitril/valsartana je lahko povezana z zmanjšanim delovanjem ledvic. Dehidracija ali sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko to tveganje še povečata (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s klinično pomembnim zmanjšanjem delovanja ledvic je treba razmisliti o znižanju odmerjanja zdravila.

Hiperkaliemija

Zdravila se ne sme uvajati, če vrednost kalija v serumu presega 5,4 mmol/l. Uporaba sakubitril/valsartana je lahko povezana s povečanjem tveganja za hiperkaliemijo, lahko pa pride tudi do hipokaliemije (glejte poglavje 4.8). Priporočeno je spremljanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okvara ledvic, sladkorna bolezen, ali hipoaldosteronizem, oziroma pri bolnikih na dieti s povečanim vnosom kalija ali tistih, ki prejemajo antagoniste mineralokortikoidov (glejte poglavje 4.2). Če pri bolnikih pride do klinično pomembne hiperkaliemije, je priporočeno prilagajanje odmerkov sočasno uporabljenih zdravil ali začasno znižanje odmerka oziroma prekinitve odmerjanja. Če vrednost kalija v serumu presega 5,4 mmol/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o angioedemu. Če pride do angioedema, je treba zdravljenje s sakubitril/valsartanom takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi angioedema niso v celoti in trajno odpravljeni. Bolnikom zdravila ne smemo ponovno uvesti. V primerih potrjenega angioedema, pri katerem je bilo otekanje omejeno le na obraz in ustnice, se je stanje večinoma popravilo brez zdravljenja, pri tem pa je bila uporaba antihistaminikov koristna za lajšanje simptomov.

Angioedem povezan z edemom grla je lahko smrten. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, kar lahko povzroči zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti z ustreznim zdravljenjem, na primer z apliciranjem raztopine adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) in/ali z ukrepi za zagotavljanje prehodnosti dihalnih poti.

Bolnikov z angioedemom v anamnezi niso proučevali. Pri njih je lahko tveganje za angioedem povečano, zato je pri uporabi sakubitril/valsartana pri teh bolnikih potrebna previdnost. Uporaba sakubitril/valsartana je kontraindicirana pri bolnikih z anamnezo angioedema zaradi predhodnega zdravljenja z zaviralcem ACE ali zaviralcem angiotenzinskih receptorjev ali z dednim ali idiopatskim angioedemom (glejte poglavje 4.3).

Bolniki črne rase so bolj nagnjeni k razvoju angioedema (glejte poglavje 4.8).

Bolniki s stenozo ledvične arterije

Pri bolnikih z obojestransko ali enostransko stenozo ledvične arterije lahko uporaba sakubitril/valsartana zviša koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Pri bolnikih s stenozo ledvične arterije je potrebna previdnost, priporočeno pa je spremljanje delovanja ledvic.

Bolniki, ki so po klasifikaciji NYHA uvrščeni v funkcijski razred IV

Zaradi majhnega obsega izkušenj v populaciji bolnikov, ki so po klasifikaciji NYHA uvrščeni v funkcijski razred IV, je pri uvajanju sakubitril/valsartana tem bolnikom potrebna previdnost.

Natriuretični peptid tipa B (možganski natriuretični peptid, BNP)

Pri bolnikih, ki prejemajo sakubitril/valsartan, možganski natriuretični peptid ni primeren biološki označevalec srčnega popuščanja, saj je substrat neprilizina (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) oziroma z vrednostmi aspartat aminotransferaze (AST) ali alanin aminotransferaze (ALT), ki več kot dvakrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti, je na voljo le malo kliničnih izkušenj. Pri teh bolnikih je lahko izpostavljenost zdravlilu povečana, varnost uporabe pa ni dokazana. Pri uporabi zdravila pri teh bolnikih je torej potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (Child-Pugh stopnje C) je uporaba sakubitril/valsartana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Psihiatrične motnje

Z uporabo sakubitril/valsartana povezujejo psihiatrične dogodke, kot so halucinacije, paranoja in motnje spanja v okviru psihotičnih dogodkov. Če pri bolniku pride do takih dogodkov, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s sakubitril/valsartanom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, ki so razlog za kontraindikacije

Zaviralci ACE

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in zaviralcev ACE je kontraindicirana, saj sočasno zaviranje neprilizina (NEP) in ACE lahko poveča tveganje za angioedem. Zdravljenja s sakubitril/valsartanom se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka zaviralca ACE. Zdravljenja z zaviralcem ACE se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka sakubitril/valsartana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Aliskiren

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3). Uporaba sakubitril/valsartana v kombinaciji z neposrednimi zaviralci renina, kot je aliskiren, ni priporočena (glejte poglavje 4.4). Uporaba sakubitril/valsartana v kombinaciji z aliskirenom bi lahko povečala pogostnost neželenih dogodkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Interakcije, zaradi katerih sočasna uporaba ni priporočena

Sakubitril/valsartan vsebuje valsartan, zato se ga ne sme odmerjati sočasno z drugim zdravilom, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.4).

Interakcije, zaradi katerih je potrebna previdnost

Substrati prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3, na primer statini

Podatki *in vitro* kažejo, da sakubitril zavira prenašalca OATP1B1 in OATP1B3, zato bi zdravilo Entresto lahko povečalo sistemsko izpostavljenost substratom OATP1B1 in OATP1B3, kot so statini. Sočasna uporaba sakubitril/valsartana je do 2-krat zvišala C_{\max} atorvastatina in njegovih presnovkov in do 1,3-krat povečala AUC. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana s statini je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi simvastatina in zdravila Entresto niso opazili nobenih klinično pomembnih interakcij.

Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), vključno s sildenafilom

Pri bolnikih, ki so imeli hipertenzijo in so dosegli stanje dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju sakubitril/valsartana, je dodatek enkratnega odmerka sildenafilu povzročil bistveno večje znižanje krvnega tlaka kot odmerjanje samo sakubitril/valsartana. Iz tega razloga je pri uvedbi sildenafilu ali katerega od drugih zaviralcev PDE5 bolnikom, ki prejemajo sakubitril/valsartan, potrebna previdnost.

Kalij

Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, (triamterena, amilorida), antagonistov mineralokortikoidov (npr. spironolaktone, eplerenona), nadomestkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih učinkovin (kot je heparin) lahko poveča vrednosti kalija in kreatinina v serumu. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana in navedenih zdravil je priporočeno spremljanje vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Pri starejših bolnikih, bolnikih s hipovolemijo (med katere sodijo tudi bolniki, ki prejemajo diuretike) in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic lahko sočasna uporaba sakubitril/valsartana in nesteroidnih protivnetnih zdravil povečuje tveganje za poslabšanje ledvične funkcije. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo sakubitril/valsartan in nesteroidna protivnetna zdravila, je zato priporočeno spremljanje ledvične funkcije v času uvedbe ali spreminjanja zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE ali zaviralcev receptorjev angiotenzina II, vključno s sakubitril/valsartanom, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovega toksičnega delovanja, zato uporaba te kombinacije ni priporočena. Če se pokaže, da je treba uporabiti tako kombinacijo, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu. Če bolnik uporablja tudi diuretik, je lahko tveganje za toksično delovanje dodatno povečano.

Furosemid

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in furosemidu ni vplivala na farmakokinetiko sakubitril/valsartana, je pa znižala C_{max} furosemidu za 50 % in zmanjšala njegovo AUC za 28 %. Volumen izločenega urina se ni bistveno spremenil, izločanje natrija z urinom pa se je zmanjšalo v času od 4 do 24 ur po sočasnem odmerjanju. V raziskavi PARADIGM-HF so bolniki, ki so prejeli sakubitril/valsartan, prejeli furosemid v nespremenjenem dnevnem odmerku od izhodišča do konca raziskave.

Nitrati, na primer nitroglicerina

Med sakubitril/valsartanom in intravensko apliciranim nitroglicerinom ni bilo nobenih interakcij, povezanih z znižanjem krvnega tlaka. Sočasna uporaba nitroglicerina in sakubitril/valsartana je bila povezana z znižanjem srčne frekvence za 5 utripov na minuto v primerjavi z odmerjanjem samo nitroglicerina. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana in sublingvalne, peroralne ali transdermalne oblike nitrata lahko pride do podobnih učinkov na srčno frekvenco. Prilaganje odmerkov načeloma ni potrebno.

Prenašalci OATP in MRP2

Aktivni presnovek sakubitrida (substancia LBQ657) in valsartan sta substrata OATP1B1, OATP1B3, OAT1 in OAT3, valsartan pa je tudi substrat MRP2. Iz tega razloga lahko sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zaviralci OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (kot sta rifampicin in ciklosporin), OAT1 (kot sta tenofovir in cidofovir) ali MRP2 (kot je ritonavir) poveča sistemsko izpostavljenost substanci LBQ657 oziroma valsartanu. Pri uvedbi ali ukinjanju sočasnega zdravljenja s takšnimi zdravili je zato potrebna ustrezna pozornost.

Metformin

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in metformina je zmanjšala vrednosti tako C_{max} kot AUC metformina za 23 %. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Iz tega razloga je pri bolnikih, ki prejema metformin, ob uvedbi sakubitril/valsartana treba oceniti bolnikov klinični status.

Zdravila brez pomembnih interakcij

Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana z naslednjimi zdravili niso opažali klinično pomembnih interakcij: digoksin, varfarin, hidroklorotiazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol ali kombinacija levonorgestrela in etinilestradiola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V prvem trimesečju nosečnosti uporaba sakubitril/valsartana ni priporočena, v drugem in tretjem trimesečju pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Valsartan

Epidemiološki podatki niso prepričljivo potrdili tveganja za teratogeno delovanje pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi zaviralcev receptorjev angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških raziskav, lahko podobno tveganje obstaja tudi pri tej skupini zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na uporabo drugih antihipertenzivnih zdravil z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če velja, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralcem receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralcem receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, uvesti druga zdravila. Znano je, da izpostavljenost zaviralcem receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, zapoznela osifikacija lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled ledvične funkcije in lobanje. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce receptorjev angiotenzina II, je treba skrbno opazovati glede hipotenzije (glejte poglavje 4.3).

Sakubitril

O uporabi sakubitrila pri nosečnicah ni na voljo nobenih podatkov. Raziskave na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Sakubitril/valsartan

O uporabi sakubitril/valsartana pri nosečnicah ni na voljo nobenih podatkov. Raziskave sakubitril/valsartana na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se sakubitril/valsartan izloča v materino mleko. Sestavini zdravila Entresto - sakubitril in valsartan - sta se izločali v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega tveganja za neželene učinke na dojene novorojence/otroke uporaba zdravila v času dojenja ni priporočena. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja z zdravilom Entresto v času dojenja, pri čemer je treba pretehtati, kako pomemben je sakubitril/valsartan za mater.

Plodnost

O vplivu sakubitril/valsartana na plodnost pri ljudeh ni na voljo nobenih podatkov. V raziskavah tega zdravila na podganah niso ugotovili nobenega vpliva na plodnost samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sakubitril/valsartan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da občasno lahko pride do omotičnosti ali utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem s sakubitril/valsartanom najbolj pogosto poročali, so bili hipotenzija (17,6 %), hiperkaliemija (11,6 %) in okvara ledvic (10,1 %) (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o pojavljanju angioedema (0,5 %) (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in nato po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Prednostni izraz	Kategorija pogostnosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija*	zelo pogosti
	hipokaliemija	pogosti
	hipoglikemija	pogosti
Bolezni živčevja	omotičnost	pogosti
	glavobol	pogosti
	sinkopa	pogosti
	posturalna omotica	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica	pogosti
Žilne bolezni	hipotenzija*	zelo pogosti
	ortostatska hipotenzija	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti
Bolezni prebavil	diareja	pogosti
	navzea	pogosti
	gastritis	pogosti
Bolezni kože in podkožja	srbež	občasni
	izpuščaj	občasni
	angioedem*	občasni
Bolezni sečil	okvara ledvic*	zelo pogosti
	ledvična odpoved (odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic)	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	astenija	pogosti
Psihiatrične motnje	halucinacije**	redki
	motnje spanja	redki
	paranoja	zelo redki

* glejte opis izbranih neželenih učinkov

** vključno s slušnimi in vidnimi halucinacijami

Opis izbranih neželenih učinkov

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o angioedemu. V raziskavi PARADIGM-HF so o angioedemu poročali pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z 0,2 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril. Angioedem so z večjo pogostnostjo opazili pri bolnikih črne rase, in sicer pri tistih, ki so prejeli sakubitril/valsartan (2,4 %), in tistih, ki so prejeli enalapril (0,5 %) (glejte poglavje 4.4).

Hiperkaliemija in vrednosti kalija v serumu

V raziskavi PARADIGM-HF so o hiperkaliemiji, in vrednosti kalija v serumu >5,4 mmol/l poročali pri 11,6 % oziroma 19,7 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, in pri 14,0 % oziroma 21,1 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril.

Krvni tlak

V raziskavi PARADIGM-HF so o hipotenziji in klinično pomembno znižanem sistoličnem krvnem tlaku (vrednosti <90 mmHg in znižanju za >20 mmHg od izhodiščne vrednosti) poročali pri 17,6 % oziroma 4,76 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z 11,9 % oziroma 2,67 % pri bolnikih, ki so prejeli enalapril.

Okvara ledvic

V raziskavi PARADIGM-HF so o okvari ledvic poročali pri 10,1 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, in pri 11,5 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le malo podatkov. Pri zdravih prostovoljcih so proučevali odmerjanje enkratnega odmerka sakubitril/valsartana s 583 mg sakubitrida in 617 mg valsartana ter večkratnih odmerkov po 437 mg sakubitrida in 463 mg valsartana (v 14 dneh), kar so preiskovanci dobro prenašali.

Glede na to, da sakubitril/valsartan znižuje krvni tlak, bi bil najbolj verjeten simptom prevelikega odmerjanja lahko hipotenzija. V tem primeru bi bilo treba poskrbeti za simptomatsko zdravljenje.

Zdravila po vsej verjetnosti ni mogoče odstranjevati iz telesa s hemodializo, ker se v veliki meri veže na beljakovine (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs), druge kombinacije, oznaka ATC: C09DX04

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja sakubitril/valsartana je zaviranje angiotenzinskih receptorjev in neprilizina, in sicer s substanco LBQ657, ki je aktivni metabolit predzdravila sakubitrida, zavira neprilizin (nevtralno endopeptidazo, NEP), hkrati pa z valsartanom zavira tudi receptor za angiotenzin II tipa 1 (AT1). Komplementarne srčno-žilne koristi sakubitril/valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem je mogoče pripisati delovanju substance LBQ657 (ta povečuje obseg delovanja peptidov, ki jih sicer razgrajuje neprilizin, kot so natriuretični peptidi) ter hkratnemu delovanju valsartana, ki zavira delovanje angiotenzina II. Natriuretični peptidi delujejo tako, da aktivirajo membranski receptor z vključeno gvanilat-ciklazo, kar poveča koncentracijo sekundarnega obveščevalca cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP), to pa bi lahko povzročilo vazodilatacijo, natriurezo in diurezo, povečalo hitrost glomerulne filtracije in pretok krvi skozi ledvice, zaviralo sproščanje renina in aldosterona, zmanjšalo aktivnost simpatičnega živčnega sistema in delovalo antihipertrofično in antifibrotično.

Valsartan s selektivnim zaviranjem receptorja AT1 onemogoča negativne učinke angiotenzina II na srce, žilje in ledvice, zavira pa tudi od angiotenzina II odvisno sproščanje aldosterona. S tem preprečuje dolgotrajno aktiviranost sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ki bi sicer povzročala vazokonstrikcijo, zadrževanje natrija in tekočine v ledvicah, aktivirala rast in razmnoževanje celic in posledično omogočila maladaptivno remodeliranje srca in žilja.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamične učinke sakubitril/valsartana so ocenjevali po odmerjanju enkratnega odmerka oziroma večkratnih odmerkov zdravim osebam in bolnikom s srčnim popuščanjem: gre za pričakovane učinke pri hkratnem zaviranju neprilizina in sistema RAA. V 7-dnevni z valsartanom kontrolirani raziskavi pri bolnikih z zmanjšanim iztisnim deležem (HFrEF) je odmerjanje sakubitril/valsartana omogočilo začetno povečanje natriureze, zvišanje koncentracije cGMP v urinu in znižanje plazemskih koncentracij srednjega dela predstopnje atrijskega natriuretičnega peptida (angl. *mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*, MR-proANP) in N-terminalnega dela predstopnje hormona možganskega natriuretičnega peptida (angl. *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) v primerjavi z uporabo valsartana. V 21-dnevni raziskavi pri bolnikih z zmanjšanim iztisnim deležem je uporaba sakubitril/valsartana statistično značilno zvišala koncentraciji ANP in cGMP v urinu in koncentracijo cGMP v plazmi ter znižala plazemske koncentracije NT-proBNP, aldosterona in endotelina-1 v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Blokirani so bili tudi receptorji AT1, kar je dokazovalo povečanje aktivnosti renina v plazmi in zvišanje koncentracije renina v plazmi. V raziskavi PARADIGM-HF je sakubitril/valsartan znižal koncentracijo NT-proBNP v plazmi in zvišal koncentraciji BNP v plazmi ter cGMP v urinu v primerjavi z uporabo enalapрила. BNP ni ustrezen biološki označevalec za spremljanje bolnikov s srčnim popuščanjem, ki prejemajo sakubitril/valsartan, saj je BNP substrat neprilizina (glejte poglavje 4.4). NT-proBNP pa ni substrat neprilizina in je zato bolj primeren kot biološki označevalec.

V podrobni klinični raziskavi intervala QTc pri zdravih moških enkratna odmerka sakubitril/valsartana z 194 mg sakubitriila in 206 mg valsartana ter s 583 mg sakubitriila in 617 mg valsartana nista vplivala na repolarizacijo srca.

Neprilizin je eden od številnih encimov, ki so vpleteni v odstranjevanje amiloida- β ($A\beta$) iz možganov in cerebrospinalnega likvorja. Odmerjanje sakubitril/valsartana v odmerku 194 mg sakubitriila in 206 mg valsartana enkrat na dan dva tedna je pri zdravih osebah povzročilo zvišanje koncentracije amiloida- β 1-38 v likvorju v primerjavi s placebom, pri tem pa se koncentraciji amiloida- β 1-40 in amiloida- β 1-42 nista spremenili. Klinični pomen te ugotovitve ni znan (glejte poglavje 5.3).

Klinična učinkovitost in varnost

Jakosti 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg oziroma 97 mg/103 mg so v nekaterih publikacijah navajali kot odmerke 50 mg, 100 mg oziroma 200 mg.

Raziskava PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, ključna raziskava faze III, je bila multinacionalna, randomizirana, dvojno slepa raziskava z 8.442 bolniki, v kateri so primerjali sakubitril/valsartan z enalaprilom, oba pa so poleg drugih zdravil za srčno popuščanje dajali odraslim bolnikom, ki so imeli kronično popuščanje srca razredov II-IV po klasifikaciji NYHA in zmanjšan iztisni delež (iztisni delež levega prekata, angl. *left ventricular ejection fraction* [LVEF] ≤ 40 %, kar so kasneje spremenili na ≤ 35 %). Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz pogostnosti srčno-žilne smrti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja. Bolniki, ki so imeli sistolični krvni tlak < 100 mmHg, hudo ledvično okvaro (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²) ali hudo okvaro jeter so bili izločeni v presejalnem (screening) postopku in jih zato niso prospektivno ocenjevali.

Pred vključitvijo v raziskavo so bili bolniki ustrezno zdravljeni z zdravili, ki predstavljajo standard zdravljenja, med drugim z zaviralci ACE/angiotenzinskih receptorjev (> 99 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (94 %), antagonisti mineralokortikoidov (58 %) in diuretiki (82 %). Spremljanje bolnikov je trajalo mediano 27 mesecev, bolniki pa so bili zdravljeni največ 4,3 leta.

Bolniki so morali prekiniti dotedanje zdravljenje z zaviralci ACE oziroma zaviralci angiotenzinskih receptorjev in se vključiti v obdobje enojno slepega uvajalnega zdravljenja, v katerem so najprej prejeli enalapril 10 mg dvakrat na dan, nato enojno slepo zdravljenje s sakubitril/valsartanom v odmerku 100 mg dvakrat na dan, nato pa so jim odmerek zvišali na 200 mg dvakrat na dan (za podatke o prekinitvah zdravljenja v tem obdobju glejte poglavje 4.8). Po tem obdobju so jih vključili v obdobje randomiziranega dvojno slepega zdravljenja, v katerem so prejeli bodisi sakubitril/valsartan 200 mg ali enalapril 10 mg dvakrat na dan [sakubitril/valsartan (n=4.209); enalapril (n=4.233)].

Povprečna starost populacije v raziskavi je bila 64 let, 19 % bolnikov je bilo starih 75 let ali več. Ob randomizaciji je imelo 70 % bolnikov srčno popuščanje razreda II, 24 % razreda III in 0,7 % razreda IV po klasifikaciji NYHA. Povprečje iztisnega deleža levega prekata je znašalo 29 %, pri tem je imelo 963 (11,4 %) bolnikov izhodiščno vrednost iztisnega deleža levega prekata med >35 % in ≤40 %.

V skupini s sakubitril/valsartanom je 76 % bolnikov ob koncu raziskave vztrajalo pri ciljnem odmerku 200 mg dvakrat na dan (povprečni dnevni odmerek je bil 375 mg). V skupini z enalaprilom je 75 % bolnikov ob koncu raziskave vztrajalo pri ciljnem odmerku 10 mg dvakrat na dan (povprečni dnevni odmerek je bil 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan je bil boljši kot enalapril, saj je zmanjšal tveganje za srčno-žilno smrt ali hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja na 21,8 % v primerjavi z zmanjšanjem na 26,5 % pri bolnikih, ki so prejeli enalapril. Absolutno zmanjšanje tveganja je znašalo 4,7 % za sestavljeni cilj opazovanja (iz pogostnosti srčno-žilne smrti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja), 3,1 % za samo pogostnost srčno-žilne smrti in 2,8 % za samo hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja. Relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z enalaprilom je znašalo 20 % (glejte preglednico 2). Učinek zdravila je bil opazen že zgodaj in se je ohranil v celotnem poteku raziskave (glejte sliko 1). K zmanjšanju tveganja sta prispevali obe sestavini zdravila. Nenadna smrt je predstavljala 45 % srčno-žilnih smrti, njena pogostnost je bila pri bolnikih s sakubitril/valsartanom za 20 % manjša kot pri bolnikih z enalaprilom (razmerje ogroženosti: 0,80, p=0,0082). Odpoved črpalne funkcije srca je predstavljala 26 % srčno-žilnih smrti, njena pogostnost je bila pri bolnikih s sakubitril/valsartanom za 21 % manjša kot pri bolnikih z enalaprilom (razmerje ogroženosti: 0,79, p=0,0338).

Zmanjšanje tveganja, ki so ga opazali, je bilo podobno v vseh podskupinah, na katere so bolnike razdelili po spolu, starosti, rasni pripadnosti, geografski razporeditvi, razredu po klasifikaciji NYHA (II/III), iztisnem deležu, ledvični funkciji, anamnezi sladkorne bolezni ali hipertenzije, predhodnem zdravljenju srčnega popuščanja in prisotnosti atrijske fibrilacije.

Sakubitril/valsartan je izboljšal preživetje s statistično značilnim zmanjšanjem umrljivosti iz kateregakoli vzroka za 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativno zmanjšanje tveganja je znašalo 16 % v primerjavi z uporabo enalaprila (glejte preglednico 2).

Preglednica 2 **Učinek zdravljenja na sestavljeni primarni cilj opazovanja v celoti, na njegove posamezne dogodke in na umrljivost iz kateregakoli vzroka v času spremljanja, ki je mediano trajalo 27 mesecev**

	sakubitril/ valsartan N=4.187 [#] n (%)	enalapril N=4.212 [#] n (%)	razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	relativno zmanj- šanje tveganja	vrednost p***
primarni cilj opazovanja, sestavljen iz srčno-žilne smrti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Posamezni dogodki primarnega sestavljenega cilja opazovanja					
srčno-žilna smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
prva hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Sekundarni cilj opazovanja					
umrljivost iz kateregakoli vzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

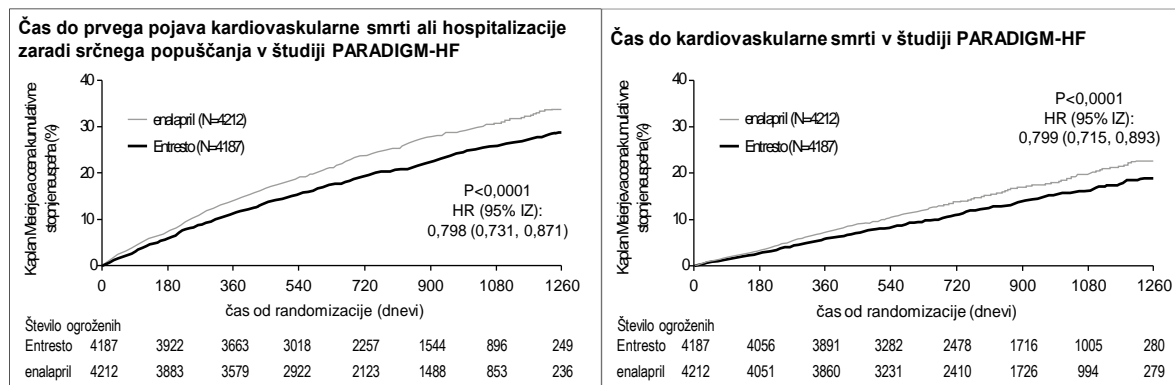
* primarni cilj opazovanja je bil opredeljen kot čas do prvega od dveh dogodkov: srčno-žilne smrti ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja

** srčno-žilna smrt vključuje vse bolnike, ki so umrli do vnaprej določenega datuma ne glede na predhodne hospitalizacije

*** vrednost p za enostranski test

[#] skupina bolnikov za celotno analizo (angl. *full analysis set*)

Slika 1 **Kaplan-Meierjevi krivulji za primarni sestavljeni cilj opazovanja in za srčno-žilno smrt posamezno**



Raziskava TITRATION

TITRATION je bila 12-tedenska raziskava varnosti in prenosljivosti pri 538 bolnikih, ki so imeli kronično popuščanje srca razredov II-IV po klasifikaciji NYHA in sistolično disfunkcijo (iztisni delež levega prekata ≤35 %), pred vstopom v raziskavo pa še niso prejeli zaviralcev ACE ali angiotenzinskih receptorjev ali pa so prejeli različne odmerke zaviralcev ACE ali angiotenzinskih receptorjev. Bolniki so prejeli začetni odmerek sakubitril/valsartana 50 mg dvakrat na dan, nato pa so jim odmerek postopno zviševali najprej na 100 mg dvakrat na dan, nato pa na ciljni odmerek 200 mg dvakrat na dan v okviru bodisi 3-tedenskega ali 6-tedenskega režima.

Med bolniki, ki še niso prejeli zaviralcev ACE ali angiotenzinskih receptorjev ali pa so jih prejeli v nizkih odmerkih (enakovrednih <10 mg enalapril na dan), jih je več doseglo in vztrajalo pri prejemanju odmerka sakubitril/valsartana 200 mg, če so jim odmerke zviševali v obdobju 6 tednov (84,8 %), kot če so jim odmerke zviševali v obdobju 3 tednov (73,6 %). Skupno je 76 % bolnikov doseglo in vztrajalo pri prejemanju ciljnega odmerka sakubitril/valsartana 200 mg dvakrat na dan brez prekinitve odmerjanja ali zniževanja odmerka v obdobju 12 tednov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov raziskav s sakubitril/valsartanom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje srčnega popuščanja (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan, ki ga vsebuje sakubitril/valsartan, ima boljšo biološko uporabnost kot valsartan v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu. 26 mg, 51 mg oziroma 103 mg valsartana v zdravilu Entresto ustreza 40 mg, 80 mg oziroma 160 mg valsartana v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu.

Absorpcija

Sakubitril/valsartan po peroralnem odmerjanju disociira v valsartan in sakubitril, ki je predzdravilo. Sakubitril se naprej metabolizira v aktivni presnovek LBQ657. Navedene snovi dosežejo najvišjo koncentracijo v plazmi v 2 urah, v 1 uri oziroma v 2 urah. Peroralna absolutna biološka uporabnost sakubitriila je ocenjena na več kot 60 %, valsartana pa na 23 %.

Pri odmerjanju sakubitril/valsartana dvakrat na dan dosežejo sakubitril, substanca LBQ657 in valsartan stanje dinamičnega ravnovesja v treh dneh. Sakubitril in valsartan se v stanju dinamičnega ravnovesja ne kopičita bistveno, kopičenje substance LBQ657 pa je 1,6-kratno. Odmerjanje skupaj s hrano nima klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost sakubitriilu, substanci LBQ657 in valsartanu. Sakubitril/valsartan je mogoče odmerjati skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Sakubitril, substanca LBQ657 in valsartan se veliki meri vežejo na beljakovine v plazmi (v 94-97 %). Na osnovi primerjave izpostavljenosti v plazmi in cerebrospinalnem likvorju je mogoče sklepati, da substanca LBQ657 v manjši meri (0,28 %) prehaja preko krvno-možganske pregrade. Povprečni navidezni volumen porazdelitve valsartana znaša 75 litrov, sakubitriila pa 103 litre.

Biotransformacija

Sakubitril se s karboksilesterazama 1b in 1c z lahkoto pretvori v substanco LBQ657, ta pa se ne presnavlja naprej v pomembnem obsegu. Valsartan se zelo malo presnavlja, saj je le 20 % odmerka mogoče presteči v obliki presnovkov. V plazmi so odkrili hidroksilni presnovek valsartana v nizki koncentraciji (<10 %).

Ker se sakubitril in valsartan v majhnem obsegu presnavljata z encimi CYP450, pri sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na encime CYP450, ni pričakovati pomembnega vpliva na farmakokinetiko.

In vitro raziskave presnove kažejo, da je možnost interakcij z zdravili na osnovi CYP450 majhna, saj se sakubitril/valsartana v majhnem obsegu presnavljata z encimi CYP450. Sakubitril/valsartan ne inducirata ali zavirata encimov CYP450.

Izločanje

Po peroralnem odmerjanju se 52-68 % sakubitrida (predvsem v obliki substance LBQ657) in približno 13 % valsartana in njegovih presnovkov izloči z urinom, medtem ko se 37-48 % sakubitrida (predvsem v obliki substance LBQ657) in 86 % valsartana in njegovih presnovkov izloči z blatom.

Sakubitrid, substanca LBQ657 in valsartan se izločajo iz plazme s povprečnimi razpolovnimi časi izločanja ($T_{1/2}$) približno 1,43 ure, 11,48 ure oziroma 9,90 ure.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitrida, substance LBQ657 in valsartana je potekala približno linearno v preskušanem okviru odmerjanja sakubitrid/valsartana od 24 mg sakubitrida/26 mg valsartana do 97 mg sakubitrida/103 mg valsartana.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je izpostavljenost substanci LBQ657 večja za 42 %, izpostavljenost valsartanu pa za 30 % od tiste pri mlajših osebah.

Okvara ledvične funkcije

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic so opažali korelacijo med ledvično funkcijo in sistemsko izpostavljenostjo substanci LBQ657. Izpostavljenost substanci LBQ657 pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ ocenjena hitrost glomerulne filtracije $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in s hudo okvaro ledvic ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ ocenjena hitrost glomerulne filtracije $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je bila 1,4-krat oziroma 2,2-krat večja kot pri bolnikih z blago okvaro ledvic ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ ocenjena hitrost glomerulne filtracije $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ki so med bolniki, vključenimi v raziskavo PARADIGM-HF, predstavljali največjo skupino. Izpostavljenost valsartanu je bila pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic približno enaka kot pri bolnikih z blago okvaro ledvic. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, niso opravili nobenih raziskav. Ker pa se substanca LBQ657 in valsartan v veliki meri vežeta na beljakovine v plazmi, ju verjetno ni mogoče učinkovito odstranjevati iz telesa z dializo.

Okvara jetrne funkcije

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bila izpostavljenost sakubitridu 1,5-krat oziroma 3,4-krat večja, izpostavljenost substanci LBQ657 1,5-krat oziroma 1,9-krat večja in izpostavljenost valsartanu 1,2-krat oziroma 2,1-krat večja kot pri ustreznih zdravih osebah. Pri tem pa je bila pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter izpostavljenost nevezani substanci LBQ657 1,47-krat oziroma 3,08-krat večja, izpostavljenost nevezanemu valsartanu pa je bila 1,09-krat oziroma 2,20-krat večja kot pri ustreznih zdravih osebah. Uporabe sakubitrid/valsartana niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Vpliv spola

Farmakokinetika sakubitrid/valsartana (sakubitrida, substance LBQ657 in valsartana) je pri moških in ženskah približno enaka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki (ki izhajajo iz raziskav s posameznimi sestavinami - s sakubitridom oziroma z valsartanom - in/ali s sakubitrid/valsartanom) na osnovi običajnih raziskav farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in plodnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost, razmnoževanje in razvoj

Zdravljenje s sakubitril/valsartanom v času organogeneze je povzročilo povečano embriofetalno smrtnost pri podganah pri odmerkih ≥ 49 mg sakubitrida/51 mg valsartana/kg/dan (kar je $\leq 0,72$ -kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC) in pri kuncih pri odmerkih $\geq 4,9$ mg sakubitrida/5,1 mg valsartana/kg/dan (kar je 2-kratnik oziroma 0,03-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC valsartana oziroma substance LBQ657). Zdravilo je teratogeno glede na podatke o majhni pogostnosti hidrocefalije pri plodu ob odmerkih, ki so toksični za mater, kar so opazili pri kuncih pri odmerku sakubitril/valsartana $\geq 4,9$ mg sakubitrida/5,1 mg valsartana /kg/dan. Pri kuncih so na plodih opazili srčno-žilne nepravilnosti (večinoma kardiomegalijo) pri odmerkih, ki niso bili toksični za mater (1,46 mg sakubitrida/1,54 mg valsartana/kg/dan). Pri kuncih so opazili nekoliko večjo pogostnost dveh skeletnih variacij (nepravilne oblike sternebre in dvodelne osifikacije sternebre) pri odmerjanju sakubitril/valsartana 4,9 mg sakubitrida/5,1 mg valsartana/kg/dan. Neželene učinke sakubitril/valsartana na zarodek oziroma plod je mogoče pripisati njegovi aktivnosti, ki jo ima kot antagonist angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.6).

Zdravljenje s sakubitrilom v času organogeneze je povzročilo povečano embriofetalno smrtnost in toksično delovanje na zarodek oziroma plod (zmanjšano telesno maso ploda in skeletne nepravilnosti) pri kuncih ob odmerkih, ki so toksični za mater (500 mg/kg/dan; kar je 5,7-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC substance LBQ657). Pri odmerkih > 50 mg/kg/dan so opazili blago generalizirano zakasnitev zakostenevanja. Ta pojav ne šteje med neželene. Pri podganah, ki so jim dajali sakubitril, niso opazili nobenih znakov toksičnega delovanja na zarodek oziroma plod ali teratogenosti. Pri podganah je bil odmerek sakubitrida brez pomembnih neželenih učinkov na zarodek oziroma plod (NOAEL) najmanj 750 mg/kg/dan, pri kuncih pa 200 mg/kg/dan (kar je 2,2-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC substance LBQ657).

Rezultati raziskav prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah, ki so jim dajali sakubitril v visokih odmerkih do 750 mg/kg/dan (kar je 2,2-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC) in valsartan v odmerkih do 600 mg/kg/dan (kar je 0,86-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC), kažejo, da zdravljenje s sakubitril/valsartanom v času organogeneze, brejosti in dojenja lahko vpliva na razvoj in preživetje mladičev.

Druge predklinične ugotovitve

Sakubitril/valsartan

Vpliv sakubitril/valsartana na koncentracijo amiloida- β v cerebrospinalnem likvorju in možganskem tkivu so ocenjevali pri mladih (od 2 do 4-letnih) opicah cinomolgus, ki so jim sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrida/26 mg valsartana/kg/dan) odmerjali dva tedna. V tej raziskavi je prišlo do zmanjšanja izločanja amiloida- β iz likvorja opic cinomolgus, kar je povzročilo zvišanje koncentracij amiloida- β 1-40, 1-42 in 1-38 v likvorju, medtem ko koncentracije amiloida- β v možganih niso bile ustrezno zvišane. Pri ljudeh v dvotedenski raziskavi pri zdravih prostovoljcih zvišanja koncentracij amiloida- β 1-40 in 1-42 v likvorju niso opazili (glejte poglavje 5.1). Poleg tega v raziskavi toksičnega delovanja na opicah cinomolgus, ki so jim 39 tednov dajali sakubitril/valsartan v odmerkih 146 mg sakubitrida/154 mg valsartana/kg/dan, niso opazili znakov za prisotnost amiloidnih plakov v možganih, kvantitativno pa vsebnosti amiloida v tej raziskavi niso merili.

Sakubitril

Pri mladih podganah, ki so jim dajali sakubitril (od 7. do 70. postnatalnega dne), se je zmanjšal obseg s starostjo povezanega povečevanja kostne mase in rasti kosti v dolžino. Rezultati raziskave pri odraslih podganah kažejo le manjši in prehodni zaviralni vpliv na mineralno kostno gostoto, na druge parametre, ki so pomembni za rast kosti, pa ne, kar bi lahko kazalo na to, da sakubitril v populaciji odraslih bolnikov v običajnih pogojih ne vpliva bistveno na kosti. Ni pa mogoče izključiti manjšega prehodnega vpliva sakubitrida na celjenje v zgodnji fazi po zlomu kosti pri odraslih.

Valsartan

Pri mladih podganah, ki so jim dajali valsartan (od 7. do 70. postnatalnega dne), so že odmerki 1 mg/kg/dan povzročali persistentne ireverzibilne spremembe na ledvicah, ki so obsegale tubulno nefropatijo (v nekaterih primerih s pridružno nekrozo tubulnega epitelija) in razširitev ledvičnega meha. Navedene spremembe v ledvicah predstavljajo pričakovano prekomerno farmakološko delovanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze in zaviralcev receptorjev angiotenzina II tipa 1: tako delovanje opažajo pri podganah, če jim dajejo zdravilo v prvih 13 dneh življenja. To obdobje ustreza 36 tednom gestacije pri ljudeh, kar bi v nekaterih primerih pri ljudeh lahko razširili tudi na 44 tednov po spočetju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
delno substituirana hidroksipropil celuloza
krospovidon tipa A
magnezijev stearat
smukec
koloidni brezvodni silicijev dioksid

Filmska obloga

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa·s)
titanov dioksid (E171)
makrogol (4000)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa·s)
titanov dioksid (E171)
makrogol (4000)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa·s)
titanov dioksid (E171)
makrogol (4000)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC.

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 14, 20, 28, 56 ali 196 filmsko obloženih tablet ali skupno pakiranje, ki vsebuje 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet.

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 14, 20, 28, 56, 168 ali 196 filmsko obloženih tablet ali skupno pakiranje, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) ali 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet.

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 14, 20, 28, 56, 168 ali 196 filmsko obloženih tablet ali skupno pakiranje, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) ali 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

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

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

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

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 25. junij 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 24 mg/26 mg tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrida in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1058/001	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/008	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/009	20 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/010	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/018	196 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Entresto 24 mg/26 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 24 mg/26 mg tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrida in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1058/017

196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Entresto 24 mg/26 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 24 mg/26 mg tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrida in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1058/017

196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Entresto 24 mg/26 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Entresto 24mg/26 mg tablete
sakubitril/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 49 mg/51 mg tableta vsebuje 48,6 mg sakubitrida in 51,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1058/002	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/003	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/011	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/012	20 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/019	168 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/020	196 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Entresto 49 mg/51 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 49 mg/51 mg tableta vsebuje 48,6 mg sakubitriila in 51,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitriila in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

Skupno pakiranje: 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1058/004

168 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 56)

EU/1/15/1058/013

196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Entresto 49 mg/51 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 49 mg/51 mg tableta vsebuje 48,6 mg sakubitrida in 51,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.
56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1058/004

168 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 56)

EU/1/15/1058/013

196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Entresto 49 mg/51 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Entresto 49 mg/51 mg tablete
sakubitril/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 97 mg/103 mg tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrida in 102,8 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1058/005	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/006	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/014	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/015	20 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/021	168 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1058/022	196 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Entresto 97 mg/103 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 97 mg/103 mg tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrida in 102,8 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

Skupno pakiranje: 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/15/1058/007
EU/1/15/1058/016

168 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 56)
196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Entresto 97 mg/103 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 97 mg/103 mg tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrida in 102,8 mg valsartana v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.
56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU1/15/1058/007
EU/1/15/1058/016

168 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 56)
196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Entresto 97 mg/103 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Entresto 97 mg/103 mg tablete
sakubitril/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Entresto in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Entresto
3. Kako jemati zdravilo Entresto
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Entresto
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Entresto in za kaj ga uporabljamo

Entresto je zdravilo, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev in neprilizina. Zdravilo vsebuje dve učinkovini: sakubitril in valsartan.

Zdravilo Entresto se uporablja za dolgotrajno zdravljenje srčnega popuščanja pri odraslih.

Do takšnega srčnega popuščanja pride, kadar je srce prešibko in ne zmore črpati dovolj krvi skozi pljuča in po preostalem telesu. Najbolj pogosti simptomi srčnega popuščanja so zadihanost, izčrpanost, utrujenost in otekanje gležnjev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Entresto

Ne jemljite zdravila Entresto

- če ste alergični na sakubitril, valsartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete drugo vrsto zdravil, ki jih imenujemo zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE, na primer enalapril, lizinopril ali ramipril). Zaviralce ACE uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali srčnega popuščanja. Če ste do zdaj jemali katerega od zaviralcev ACE, morate po zaužitju zadnjega odmerka počakati 36 ur, preden začnete jemati zdravilo Entresto (glejte pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Entresto").
- če ste imeli kadarkoli sami ali je imel kdo iz vaše družine reakcijo, ki jo imenujemo angioedem (otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla oziroma žrela, oteženo dihanje) v času jemanja zaviralca ACE ali zaviralca angiotenzinskih receptorjev (kot so valsartan, telmisartan ali irbesartan).
- če imate sladkorno bolezen ali zmanjšano delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren (glejte pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Entresto").
- če imate hudo bolezen jeter.
- če ste noseči več kot 3 mesece (temu zdravilu se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti, glejte pod naslovom "Nosečnost in dojenje").

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite zdravila Entresto, ampak se pogovorite z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom ali v času jemanja zdravila Entresto se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev ali z aliskirenom (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Entresto").
- če ste že kadarkoli imeli angioedem (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Entresto" in poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
- če imate nizek krvni tlak ali jemljete katero od drugih zdravil, ki znižujejo krvni tlak (na primer diuretike - zdravila za odvajanje vode) ali če bruhate ali imate drisko, zlasti če ste stari 65 let ali več ali če imate bolezen ledvic in nizek krvni tlak.
- če imate hudo bolezen ledvic.
- če ste dehidrirani.
- če imate zoženo ledvično arterijo.
- če imate bolezen jeter.
- če pride do halucinacij, paranoje (preganjavice) ali spremembe spalnih navad.

V času zdravljenja z zdravilom Entresto vam bo zdravnik verjetno redno preverjal koncentracijo kalija v krvi.

Če karkoli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, preden začnete jemati zdravilo Entresto.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom (starim manj kot 18 let), ker uporabe zdravila pri tej starostni skupini niso proučili.

Druga zdravila in zdravilo Entresto

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda bo treba spremeniti odmerjanje, upoštevati druge previdnostne ukrepe ali celo prekiniti jemanje katerega od zdravil. Navedeno je zlasti pomembno pri uporabi naslednjih zdravil:

- zaviralcev ACE: zdravila Entresto ne smete jemati sočasno z zaviralci ACE. Če ste do zdaj jemali katerega od zaviralcev ACE, morate po zaužitju zadnjega odmerka počakati 36 ur, preden začnete jemati zdravilo Entresto (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Entresto"). Če prenehate jemati zdravilo Entresto, morate po zaužitju zadnjega odmerka zdravila Entresto počakati 36 ur, preden začnete jemati zaviralec ACE.
- drugih zdravil za zdravljenje srčnega popuščanja ali zniževanje krvnega tlaka, kot so zaviralci angiotenzinskih receptorjev ali aliskiren (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Entresto").
- nekaterih zdravil iz skupine imenovane statini, ki jih uporabljamo za zniževanje previsoke ravni holesterola (na primer atorvastatin).
- sildenafil, zdravila, ki ga uporabljamo za zdravljenje erektilne disfunkcije ali pljučne hipertenzije.
- zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v krvi, med katere sodijo nadomestki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem, in heparin.
- vrste zdravil proti bolečinam, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila ali selektivni zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2). Če jemljete katero od teh zdravil, bo zdravnik verjetno preverjal delovanje vaših ledvic ob začetku zdravljenja in ob spremembah odmerkov (glejte pod naslovom "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- litija, zdravila, ki ga uporabljamo za zdravljenje nekaterih vrst duševnih bolezni.
- furosemida, zdravila, ki sodi med diuretike, ki jih uporabljamo za povečevanje količine urina, ki nastaja v telesu.
- nitroglicerina, zdravila, ki ga uporabljamo pri zdravljenju angine pectoris.
- nekaterih vrst antibiotikov (iz skupine rifamicinskih antibiotikov), ciklosporina (ki ga uporabljamo za preprečevanje zavrnitve presajenih organov) ali protivirusnih zdravil, kot je ritonavir (ki ga uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom HIV oziroma bolezni AIDS).
- metformina, zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

Če karkoli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku ali farmacevtu, preden začnete jemati zdravilo Entresto.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali da bi lahko zanosili. Zdravnik vam bo načeloma svetoval, da prenehate jemati to zdravilo, prede zanosite ali takoj, ko ugotovite, da ste noseči. Namesto zdravila Entresto vam bo svetoval uporabo drugega zdravila.

Uporaba tega zdravila v zgodnji nosečnosti ni priporočena, po 3. mesecu nosečnosti pa se tega zdravila ne sme več jemati, ker lahko resno škoduje vašemu otroku, če ga jemljete po 3. mesecu nosečnosti.

Dojenje

Uporaba zdravila Entresto ni priporočljiva za doječe matere. Zdravniku povejte, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Preden začnete voziti, uporabljati orodje, upravljati stroje ali izvajati druge dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, morate zagotovo vedeti, kako zdravilo Entresto deluje na vas. Če ste v času jemanja tega zdravila omočni ali zelo utrujeni, ne smete voziti, kolesariti, uporabljati orodja ali naprav.

3. Kako jemati zdravilo Entresto

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Praviloma boste zdravljenje začeli z odmerkom 24 mg/26 mg ali 49 mg/51 mg dvakrat na dan (eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer). Točen odmerek, s katerim boste začeli zdravljenje, bo določil zdravnik na podlagi tega, katera zdravila ste jemali pred tem. Nato vam bo zdravnik prilagajal odmerjanje glede na to, kako se boste odzivali na zdravljenje, dokler ne bo našel za vas najbolj primernega odmerka.

Običajni priporočeni ciljni odmerek je 97 mg/103 mg dvakrat na dan (ena tableta zjutraj in ena tableta zvečer).

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Entresto, lahko pride do znižanja krvnega tlaka (omotičnosti, občutka slabosti pred izgubo zavesti), do zvišanja koncentracije kalija v krvi (kar se pokaže pri preiskavi krvi, ki vam jo opravi zdravnik) ali do poslabšanja delovanja ledvic. Če pride do navedenega, vam zdravnik lahko zniža odmerek katerega od drugih zdravil, ki jih jemljete, začasno zniža odmerek zdravila Entresto ali pa vam dokončno ukine zdravljenje z zdravilom Entresto.

Tablete zaužijte s kozarcem vode. Zdravilo Entresto lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Lomljenje ali drobljenje tablet ni priporočeno.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Entresto, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet zdravila Entresto ali če je vaše tablete zaužil kdo drug, takoj obvestite zdravnika. Če pride do hude omotičnosti in/ali izgube zavesti, kar najhitreje sporočite zdravniku in se ulezite.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Entresto

Priporočljivo je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času. Če kljub temu pozabite vzeti odmerek, enostavno vzemite samo naslednji odmerek po razporedu. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Entresto

Če prekinete zdravljenje z zdravilom Entresto, se vam lahko bolezen poslabša. Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

- Prenehajte jemati zdravilo Entresto in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla oziroma žrela, kar lahko oteži dihanje ali požiranje. To so lahko znaki angioedema (neželenega učinka, ki se pojavlja občasno in lahko prizadene največ 1 od 100 ljudi).

Drugi možni neželeni učinki:

Če katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov postane zelo izražen, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)

- nizek krvni tlak (omotičnost, občutek izgubljanja zavesti)
- visoka raven kalija v krvi (kar pokaže izvid krvne preiskave)
- zmanjšano delovanje ledvic (okvara ledvic)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- kašelj
- omotičnost
- driska
- znižano število rdečih krvnih celic (kar pokaže izvid krvne preiskave)
- utrujenost
- (akutna) ledvična odpoved (huda bolezen ledvic)
- nizka raven kalija v krvi (kar pokaže izvid krvne preiskave)
- glavobol
- izguba zavesti
- šibkost
- občutek slabosti (navzea)
- nizek krvni tlak pri vstajanju iz sedečega ali ležečega položaja (omotičnost, občutek slabosti pred izgubo zavesti)
- gastritis (bolečine v želodcu, občutek slabosti)
- vrtoglavica
- nizka raven sladkorja v krvi (kar pokaže izvid krvne preiskave)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi)

- alergijska reakcija z izpuščajem in srbežem
- omotičnost pri vstajanju iz sedečega položaja

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi)

- halucinacije
- spremembe spalnih navad

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi)

- paranoja (preganjavica)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Entresto

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Entresto

- Učinkovini sta sakubitril in valsartan.
 - Ena 24 mg/26 mg filmsko obložena tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrila in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).
 - Ena 49 mg/51 mg filmsko obložena tableta vsebuje 48,6 mg sakubitrila in 51,4 mg valsartana v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).
 - Ena 97 mg/103 mg filmsko obložena tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrila in 102,8 mg valsartana v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).
- Druge sestavine zdravila v jedru tablete so mikrokristalna celuloza, delno substituirana hidroksipropil celuloza, krospovidon, magnezijev stearat (rastlinskega izvora), smukec in koloidni brezvodni silicijev dioksid.
- Filmski oblogi 24 mg/26 mg in 97 mg/103 mg tablet vsebujeta hipromelozo, titanov dioksid (E171), makrogol (4000), smukec, rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).
- Filmska obloga 49 mg/51 mg tablet vsebuje hipromelozo, titanov dioksid (E171), makrogol (4000), smukec, rdeči železov oksid (E172) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Entresto in vsebina pakiranja

Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete so vijoličasto bele ovalne tablete z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "LZ" na drugi. Tablete so velike približno 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete so blede rumene ovalne tablete z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "L1" na drugi. Tablete so velike približno 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete so svetlo rožnate ovalne tablete z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "L11" na drugi. Tablete so velike približno 15,1 mm x 6,0 mm.

Tablete so na voljo v pretisnih oмотih, ki vsebujejo 14, 20, 28, 56, 168 ali 196 tablet in v skupnih pakiranjih po 7 škatel, od katerih vsaka vsebuje 28 tablet. Tablete v jakostih 49 mg/51 mg in 97 mg/103 mg so na voljo tudi v skupnih pakiranjih po 3 škatle, od katerih vsaka vsebuje 56 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

Trimlini 2D
Lendava 9220
Slovenija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Polska

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.