

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Violetinvalkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistetyt reunat, ei jakourretta, toiselle puolelle on kaiverrettu "NVR" ja toiselle puolelle "LZ". Tabletti on kooltaan noin 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistetyt reunat, ei jakourretta, toiselle puolelle on kaiverrettu "NVR" ja toiselle puolelle "L1". Tabletti on kooltaan noin 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistetyt reunat, ei jakourretta, toiselle puolelle on kaiverrettu "NVR" ja toiselle puolelle "L11". Tabletti on kooltaan noin 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten sydämen vajaatoiminta

Entresto on tarkoitettu aikuispotilaiden oireisen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, kun sairauteen liittyy alentunut ejektiofraktio (ks. kohta 5.1).

Pediatrinen sydämen vajaatoiminta

Entresto on tarkoitettu vähintään yhden vuoden ikäisten lasten ja nuorten oireisen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, kun sairauteen liittyy vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yleisiä huomioitavia seikkoja

Entresto-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjän tai angiotensiini II-reseptorin salpaajan (ATR:n salpaajan) kanssa. Entresto-valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa suurentaa mahdollista angioedeeman riskiä, joten Entresto-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Entresto-valmisteen sisältämän valsartaanin hyötyosuus on suurempi kuin valsartaanin hyötyosuus käytettäessä muita markkinoilla olevia tablettimuotoisia valsartaanivalmisteita (ks. kohta 5.2).

Jos annos unohtuu, tulee potilaan ottaa seuraava annos sen normaalina ottoajankohtana.

Aikuisten sydämen vajaatoiminta

Entresto-valmisteen suositeltu aloitusannos on yksi 49 mg/51 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa, paitsi alla kuvatuissa tilanteissa. Tavoiteannoksen, yksi 97 mg/103 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa, saavuttamiseksi annos on kaksinkertaistettava 2–4 viikon kuluessa, huomioiden lääkkeen siedettävyyden potilaalla (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla ilmenee lääkkeen siedettävyyteen liittyviä ongelmia (systolinen verenpaine [SBP] ≤ 95 mmHg, oireinen hypotensio, hyperkalemia, munuaisten toimintahäiriö), suositellaan muiden samanaikaisessa käytössä olevien lääkevalmisteiden annosten säätämistä, Entresto-valmisteen annoksen tilapäistä pienentämistä tai Entresto-hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

PARADIGM-HF-tutkimuksessa Entresto-valmistetta annettiin yhdessä muiden sydämen vajaatoimintaan tarkoitettujen hoitojen kanssa, ACE:n estäjän tai toisen ATR:n salpaajan tilalla (ks. kohta 5.1). Kokemusta on vähän potilaista, jotka eivät käytä ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa tai käyttävät edellä mainittuja lääkkeitä pienellä annostuksella, ja siksi näille potilaille suositellaan kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaa 24 mg/26 mg:n aloitusannosta ja hidasta annoksen suurentamista (kaksinkertaistaminen 3–4 viikon välein) (ks. ”TITRATION” kohdassa 5.1).

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on $> 5,4$ mmol/l tai systolinen verenpaine on < 100 mmHg (ks. kohta 4.4). Aloitusannosta 24 mg/26 mg kahdesti vuorokaudessa on harkittava potilaille, joiden systolinen verenpaine on välillä 100–110 mmHg.

Pediatrinen sydämen vajaatoiminta

Taulukossa 1 on esitetty pediatriisille potilaille suositellut annokset. Suositeltu annos otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa. Annosta suurennetaan potilaan sietokyvyn mukaan 2–4 viikon välein tavoiteannokseen asti.

Entresto kalvopäällysteiset tabletit eivät sovellu lapsille, jotka painavat alle 40 kg. Näille potilaille on saatavilla Entresto rakeet.

Taulukko 1 Annostitraussuositukset

Potilaan paino	Annetaan kahdesti vuorokaudessa			
	Puolitettu aloitusannos*	Aloitusannos	Keskitaso-annos	Tavoiteannos
< 40 kg painavat pediatriiset potilaat	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
40 – < 50 kg painavat pediatriiset potilaat	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
≥ 50 kg painavat pediatriiset potilaat	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Aloitusannoksen puolittamista suositellaan potilaille, jotka eivät ole käyttäneet ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa tai ovat käyttäneet edellä mainittuja lääkkeitä pienellä annostuksella, potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²), ja potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta Erityisryhmät).

[#]Määrät 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg ja 3,1 mg/kg viittaavat sakubitriilin ja valsartaanin yhteenlaskettuun määrään. Määrä annetaan rakeina.

Potilaille, jotka eivät käytä ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa tai käyttävät edellä mainittuja lääkkeitä pienellä annostuksella, suositellaan aloitusannoksen puolittamista. 40 – < 50 kg painaville pediatriisille potilaille suositellaan aloitusannosta 0,8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (rakeina). Hoidon aloittamisen jälkeen annosta suurennetaan normaaliin aloitusannokseen taulukossa 1 esitettyjen annostitraussuositusten mukaisesti 3–4 viikon välein.

Esimerkiksi 25 kg painavan pediatriisen potilaan, joka ei ole aiemmin käyttänyt ACE:n estäjää, on aloitettava puolitetulla aloitusannoksella 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) kahdesti vuorokaudessa, rakeina annettuna. Pyöristettynä lähimpään kokonaisten kapseleiden määrään, tämä vastaa kahta 6 mg/6 mg sakubitriili/valsartaani-kapselia kahdesti vuorokaudessa.

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on > 5,3 mmol/l tai systolinen verenpaine on alle iänmukaisen 5. persentiilin. Jos potilaalla ilmenee lääkkeen siedettävyyteen liittyviä ongelmia (systolinen verenpaine alle iänmukaisen 5. persentiilin, oireinen hypotensio, hyperkalemia, munuaisten toimintahäiriö), suositellaan muiden samanaikaisessa käytössä olevien lääkevalmisteiden annosten säätämistä, Entresto-valmisteen annoksen tilapäistä pienentämistä tai Entresto-hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annos on säädettävä iäkkäiden potilaiden kohdalla munuaistoiminnan mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²).

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) sairastavien potilaiden hoidossa on harkittava aloitusannoksen puolittamista. Koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sairastavista potilaista on vain hyvin vähän kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.1), Entresto-valmisteen käytössä tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja aloitusannoksen puolittamista suositellaan. 40 – < 50 kg painaville pediatriisille potilaille suositellaan aloitusannosta 0,8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (rakeina). Hoidon aloittamisen jälkeen annosta suurennetaan annostitraussuositusten mukaisesti 2–4 viikon välein.

Loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta, eikä Entresto-valmisteen käyttöä näin ollen suositella.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen annettaessa Entresto-valmistetta potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pughin luokitus A).

Kliinistä kokemusta keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokitus B) sairastavien potilaiden hoidosta ja sellaisten potilaiden hoidosta, joiden aspartaattiaminotransferaasiarvot (ASAT) / alaniiniaminotransferaasiarvot (ALAT) ovat yli kaksinkertaiset suhteessa viitearvojen ylärajaan, on vain rajallisesti. Entresto-valmisteen käytössä tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja aloitusannoksen puolittamista suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). 40 – < 50 kg painaville pediatriisille potilaille suositellaan aloitusannosta 0,8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (rakeina). Hoidon aloittamisen jälkeen annosta suurennetaan annostitraussuositusten mukaisesti 2–4 viikon välein.

Entresto-valmisteen käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa, biliaarista kirroosia tai kolestaasia (Child–Pughin luokitus C) sairastaville potilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Pediatriiset potilaat

Entresto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Entresto-valmiste voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Tablettien kanssa on juotava lasillinen vettä. Tabletin jakamista tai murskaamista ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Samanaikainen ACE:n estäjän käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Entresto-valmiste tulee antaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen.
- Tiedossa oleva aiempaan ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan käyttöön liittynyt angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Samanaikainen käyttö aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Vaikea maksan vajaatoiminta, biliaarinen kirroosi tai kolestaasi (ks. kohta 4.2).
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoissalpaus

- Angioedeemariskin suurentumisen vuoksi sakubitriili/valsartaani-valmisteen anto yhdistelmänä ACE:n estäjän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Sakubitriili/valsartaani-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Jos sakubitriili/valsartaani-hoito lopetetaan, ACE:n estäjän käyttö tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia viimeisen sakubitriili/valsartaani-annoksen ottamisen jälkeen. (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).
- Sakubitriili/valsartaani-valmisteen antamista yhdistelmänä suorien reniinin estäjien, kuten aliskireenin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Sakubitriili/valsartaani-valmisteen anto yhdistelmänä aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).
- Entresto-valmiste sisältää valsartaania ja siksi sitä ei pidä antaa samanaikaisesti toisen ATR:n salpaajaa sisältävän lääkevalmisteen kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Hypotensio

Hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan systolinen verenpaine ei ole aikuispotilailla ≥ 100 mmHg tai pediatriisilla potilailla \geq iänmukainen 5. persentiili. Tutkimuksiin ei ole osallistunut potilaita, joiden systolinen verenpaine on ollut alle näiden arvojen (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa symptomaattista hypotensiota on ilmoitettu sakubitriili/valsartaani-valmistetta käyttäneillä aikuispotilailla (ks. kohta 4.8) ja erityisesti vähintään 65-vuotiailla potilailla, joilla on munuaissairaus ja potilailla, joilla on matala systolinen verenpaine (< 112 mmHg). Sakubitriili/valsartaani-hoitoa aloitettaessa tai annostitrauksen yhteydessä on seurattava jatkuvasti potilaan verenpainetta. Hypotension ilmetessä suositellaan tilapäistä sakubitriili/valsartaani-annoksen pienentämistä tai valmisteen käytön keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Diureettien ja samanaikaisesti käytettävien verenpainelääkkeiden annoksen muuttamista ja hypotension muiden syiden (esim. hypovolemian) hoitoa on harkittava. Symptomaattinen hypotensio kehittyy todennäköisemmin potilaalle, jonka nestetilavuus on vähentynyt esimerkiksi diureettilääkityksen, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun vuoksi. Natriumvaje ja/tai vähentynyt nestetilavuus on korjattava ennen sakubitriili/valsartaani-hoidon aloittamista, mutta korjaustoimet on harkittava huolellisesti ottaen huomioon tilavuusylikuormituksen riski.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tutkittaessa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, tutkimukseen tulee aina sisällyttää munuaisten toiminnan arviointi. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla on suurempi hypotensioriski (ks. kohta 4.2). Kliinistä kokemusta on erittäin vähän potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu GFR < 30 ml/min/1,73 m²), ja näillä potilailla hypotensioriski voi olla suurin (ks. kohta 4.2). Kokemusta loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole lainkaan, joten sakubitriili/valsartaani-valmisteen käyttöä ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käytön yhteydessä munuaisten toiminta saattaa heikentyä. Kuivuminen tai samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) käyttö saattaa suurentaa riskiä edelleen (ks. kohta 4.5). Annoksen pienentämistä on harkittava potilailla, joiden munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi.

Hyperkalemia

Hoitoa ei pidä aloittaa aikuispotilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on $> 5,4$ mmol/l, tai pediatriisille potilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on $> 5,3$ mmol/l. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käytön yhteydessä hyperkalemian riski saattaa suurentua, mutta myös hypokalemiaa voi ilmetä (ks. kohta 4.8). Seerumin kaliumarvojen seuranta on suositeltavaa, varsinkin jos potilaalla on riskitekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus tai aldosteronin vajaakeritystä, tai jos potilas saa ravinnosta runsaasti kaliumia tai käyttää mineralokortikoidiantagonisteja (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla ilmenee kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa, samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annoksen muuttamista tai tilapäistä annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä suositellaan. Jos potilaan seerumin kaliumarvo on $> 5,4$ mmol/l, hoidon lopettamista on harkittava.

Angioedeema

Sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu angioedeemaa. Jos potilaalle kehittyy angioedeema, sakubitriili/valsartaani-hoito on keskeytettävä välittömästi ja potilasta on hoidettava ja seurattava asianmukaisesti, kunnes oireet ja merkit ovat kadonneet täysin ja pysyvästi. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Kun potilaalla on ollut vahvistettu kasvoihin ja huuliin rajoittunut angioedeema, se on yleensä hävinnyt ilman hoitoa. Antihistamiineista on kuitenkin ollut apua oireiden lievittämisessä.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turpoaminen, saattaa johtaa kuolemaan. Jos angioedeema vaikuttaa kieleen, äänihuulten alueeseen tai kurkunpäähän, se todennäköisesti aiheuttaa hengitysteitä. Tällöin potilaalle on annettava nopeasti asianmukaista hoitoa, kuten adrenaliiniliuosta 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) ja/tai on ryhdyttävä toimenpiteisiin, jotka ovat tarpeen varmistamaan, että potilaan hengitystiet pysyvät auki.

Potilaita, joilla oli aiemmin ilmennyt angioedeemaa, ei tutkittu. Näiden potilaiden hoidossa sakubitriili/valsartaani-valmisteella suositellaan varovaisuutta, koska heillä saattaa olla suurentunut angioedeemariski. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen anto on vasta-aiheista potilaille, joilla on aiemmin ilmennyt angioedeemaa ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan käytön yhteydessä, tai joilla on perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema (ks. kohta 4.3).

Tummaihoisilla potilailla on lisääntynyt alttius angioedeeman kehittymiselle (ks. kohta 4.8).

Munuaisvaltimon ahtauma

Sakubitriili/valsartaani saattaa suurentaa veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on molemminpuolinen tai toispuolinen munuaisvaltimon ahtauma. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma, ja munuaisten toiminnan seuraaminen on suositeltavaa.

Potilaat, joiden New York Heart Association (NYHA) -toimintakykyluokka on IV

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa sakubitriili/valsartaani-hoito potilaille, joiden NYHA-toimintakykyluokka on IV, koska kliinistä kokemusta tästä potilasryhmästä on vähän.

B-tyypin natriureettinen peptidi (BNP)

BNP ei sovellu sydämen vajaatoiminnan biomerkkiaineeksi sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaville potilaille, koska se on neprilysiinin substraatti (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kliinistä kokemusta on rajallisesti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokitus B) sairastavien potilaiden tai sellaisten potilaiden hoidosta, joiden ASAT/ALAT-arvot ovat yli kaksinkertaiset suhteessa viitearvojen ylärajaan. Näiden potilaiden altistuminen lääkkeelle voi olla tavallista suurempi ja käytön turvallisuutta ei ole osoitettu. Tällaisten potilaiden hoidossa suositellaan noudattamaan varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Sakubitriili/valsartaani-hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, biliaarinen kirroosi tai kolestaasi (Child–Pughin luokitus C) (ks. kohdat 4.3).

Psyykkiset häiriöt

Sakubitriili/valsartaanin käyttöön on yhdistetty psyykkisiä oireita kuten hallusinaatioita, vainoharhaisuutta ja inihäiriöitä, jotka ovat yhteydessä psykoottisiin tiloihin. Mikäli potilas kokee tällaisia oireita, tulee harkita sakubitriili/valsartaani-hoidon lopettamista.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 97 mg/103 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, joiden perusteella käyttö on vasta-aiheista

ACE:n estäjät

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista, sillä neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen esto saattaa lisätä angioedeeman riskiä. Sakubitriili/valsartaani-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. ACE:n estäjän käyttö tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia viimeisen sakubitriili/valsartaani-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Aliskireeni

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3). Sakubitriili/valsartaani-valmisteen antoa yhdistelmänä suorien reniinien estäjien, kuten aliskireenin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Sakubitriili/valsartaani-lääkkeen ja aliskireenin yhdistelmän käyttöön voi mahdollisesti liittyä useammin haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, hyperkalemiaa ja heikentynyttä munuaisten toimintaa (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Yhteisvaikutukset, joiden perusteella samanaikaista käyttöä ei suositella

Sakubitriili/valsartaani-valmiste sisältää valsartaania ja siksi sitä ei pidä antaa samanaikaisesti muuta ATR:n salpaajaa sisältävän lääkevalmisteen kanssa (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta edellyttävät yhteisvaikutukset

OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattit, esim. statiinit

In vitro -tulokset osoittavat, että sakubitriili estää OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajaproteiineja. Sen vuoksi Entresto saattaa lisätä OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien, kuten statiinien, systeemistä altistusta. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja atorvastatiinin samanaikainen antaminen suurensi atorvastatiinin ja sen metaboliittien C_{max}-arvon enimmillään kaksinkertaiseksi ja AUC-arvon enimmillään 1,3-kertaiseksi. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja statiinien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Entresto-valmisteen ja simvastatiinin samanaikaisen antamisen yhteydessä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.

PDE5:n estäjät, kuten sildenafili

Kun vakaassa tilassa oleville hypertensiopotilaille annettiin sakubitriili/valsartaani-valmisteen lisäksi kerta-annos sildenafilia, verenpaine laski huomattavasti enemmän kuin pelkästään sakubitriili/valsartaani-valmisteella. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaville potilaille aloitetaan sildenafilihoito tai hoito jollakin muulla PDE5:n estäjällä.

Kalium

Kaliumia säästävien diureettien (triamtereenin tai amiloridin), mineralokortikoidiantagonistien (kuten spironolaktonin tai eplerenonin), kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkkeiden (kuten hepariinin) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia. Seerumin kaliumarvojen seuranta on suositeltavaa, jos sakubitriili/valsartaani-valmistetta annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjät

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä iäkkäillä potilailla, potilailla, joiden nestetilavuus on vähentynyt (kuten diureetteja käyttävillä potilailla), tai potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Sen vuoksi suositellaan munuaisten toiminnan seurantaan, kun NSAID-lääkkeitä samanaikaisesti käyttäville potilaille aloitetaan sakubitriili/valsartaani-hoito tai sitä muutetaan (ks. kohta 4.4).

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien tai ATR:n salpaajien, mukaan lukien sakubitriili/valsartaanin, samanaikaisen käytön aikana on ilmoitettu ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien suurenemista ja toksisuutta. Siksi tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella. Seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaan suositellaan, jos yhdistelmän käyttö on tarpeen. Jos käytetään myös diureettia, litiumtoksisuuden riski saattaa lisääntyä entisestään.

Furosemiidi

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja furosemidin samanaikainen anto ei vaikuttanut sakubitriili/valsartaani-valmisteen farmakokinetiikkaan, mutta pienensi furosemidin C_{max} -arvoa 50 % ja AUC-arvoa 28 %. Vaikka virtsan volyymissä ei todettu merkityksellistä muutosta, natriumin erittyminen virtsaan väheni 4 ja 24 tunnin kuluessa samanaikaisesta annosta. Furosemidin keskimääräinen vuorokausiannos pysyi samana lähtötilanteesta PARADIGM-HF-tutkimuksen loppuun sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneilla potilailla.

Nitraatit, esim. nitroglyseriini

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja laskimoon annetun nitroglyseriinin välillä ei todettu yhteisvaikutuksia verenpaineen alenemisen suhteen. Nitroglyseriini ja sakubitriili/valsartaani-valmisteen samanaikaiseen antoon liittyi 5 sydämen lyönnin ero sykkeessä (per minuutti) pelkkään nitroglyseriiniin verrattuna. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen samanaikainen käyttö kielen alle, suun kautta tai ihon kautta annosteltavien nitraattien kanssa voi aiheuttaa samanlaisen vaikutuksen sydämen sykkeeseen. Yleensä annosmuutoksiin ei ole tarvetta.

OATP- ja MRP2-kuljettajaproteiinit

Sakubitriilin aktiivinen metaboliitti (LBQ657) ja valsartaani ovat OATP1B1:n, OATP1B3:n, OAT1:n ja OAT3:n substraatteja; valsartaani on myös MRP2:n substraatti. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen samanaikainen käyttö OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OAT3:n estäjien (kuten rifampisiin, siklosporiinin), OAT1:n estäjien (kuten tenofoviirin, sidofoviirin) tai MRP2:n estäjien (kuten ritonaviirin) kanssa saattaa sen vuoksi lisätä systeemistä altistusta LBQ657:lle tai valsartaanille. Asianmukaista huolellisuutta on noudatettava, kun aloitetaan tai lopetetaan tällaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö.

Metformiini

Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen ja metformiinin samanaikainen anto pienensi sekä metformiinin C_{\max} - että AUC-arvoa 23 %. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Potilaan kliininen tila on sen vuoksi arvioitava aloitettaessa sakubitriili/valsartaani-hoitoa metformiinia saaville potilaille.

Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia

Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen käytön aikana ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia, kun sitä annettiin samanaikaisesti digoksiinin, varfariinin, hydroklooritiatsidin, amlodipiinin, omepratsolin, karvedilolin tai levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmän kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja valmisteeseen käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Valsartaani

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. ATR:n salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos ATR:n salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikana turvalliseksi todettu verenpainelääkitys, ellei ATR:n salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ATR:n salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys. Tiedetään, että altistuminen ATR:n salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminnan heikkeneminen, lapsiveden määrän pieneneminen, kallon luutumisen hidastuminen) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminnan pettäminen, hypotensio, hyperkalemia).

Jos sikiö on toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistunut ATR:n salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ATR:n salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohta 4.3).

Sakubitriili

Sakubitriilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole kokemusta. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Sakubitriili/valsartaani

Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole kokemusta. Sakubitriili/valsartaani-valmisteella suoritetuissa eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö sakubitriili/valsartaani ihmisen rintamaitoon. Entresto-valmisteen aineosat, sakubitriili ja valsartaani, erittyivät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisen riskin vuoksi. On päätettävä, pidättäydytäänkö rintaruokinnasta vai lopetetaanko Entresto-valmisteen käyttö rintaruokinnan ajaksi, ottaen huomioon sakubitriili/valsartaani-valmisteen merkitys äidille.

Hedelmällisyys

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa ei osoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sakubitriili/valsartaani-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset aikuisilla sakubitriili/valsartaani-hoidon aikana ovat olleet hypotensio (17,6 %), hyperkalemia (11,6 %) ja munuaisten vajaatoiminta (10,1 %) (ks. kohta 4.4). Angioedeemaa on raportoitu sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneilla potilailla (0,5 %) (ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on järjestetty elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti ja esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Suosittelu termi	Yleisyysluokka
Veri ja imukudos	Anemia	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalemia*	Hyvin yleinen
	Hypokalemia	Yleinen
	Hypoglykemia	Yleinen
	Hyponatremia	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Hallusinaatiot**	Harvinainen
	Unihäiriöt	Harvinainen
	Vainoharhaisuus	Hyvin harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen
	Pyörtyminen	Yleinen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Yleinen
Verisuonisto	Hypotensio*	Hyvin yleinen
	Ortostaattinen hypotensio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Gastriitti	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Angioedeema*	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaistoiminnan huononeminen*	Hyvin yleinen
	Munuaisten vajaatoiminta (munuaisten vajaatoiminta, munuaisten äkillinen vajaatoiminta)	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys	Yleinen
	Voimattomuus	Yleinen

* Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

** Mukaan lukien auditiviset ja visuaaliset hallusinaatiot

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Angioedeema

Angioedeemaa on ilmoitettu sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneilla potilailla. PARADIGM-HF-tutkimuksessa angioedeemaa raportoitiin 0,5 %:lla sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista ja 0,2 %:lla enalapriilia saaneista potilaista. Angioedeeman ilmaantuvuus oli suurempi mustaihoisilla sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneilla (2,4 %) ja enalapriilia saaneilla (0,5 %) (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemia ja kaliumpitoisuus seerumissa

PARADIGM-HF-tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista 11,6 %:lla ilmoitettiin hyperkalemiaa ja 19,7 %:lla potilaista oli yli 5,4 mmol/l:n seerumin kaliumpitoisuus, kun vastaavat luvut enalapriilihoitoa saaneilla potilailla olivat 14,0 % ja 21,1 %.

Verenpaine

PARADIGM-HF-tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista 17,6 %:lla raportoitiin hypotensiota ja 4,76 %:lla kliinisesti merkitsevää alhaista systolista verenpainetta (< 90 mmHg ja > 20 mmHg:n alenema lähtötasosta). Vastaavat luvut enalapriilihoitoa saaneilla potilailla olivat 11,9 % ja 2,67 %.

Munuaisten vajaatoiminta

PARADIGM-HF-tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista 10,1 %:lla raportoitiin munuaisten vajaatoimintaa, kun vastaava luku enalapriilihoitoa saaneilla potilailla oli 11,5 %.

Pediatriset potilaat

Sakubitriili/valsartaani-hoidon turvallisuutta verrattuna enalapriiliin arvioitiin 52 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa PANORAMA-HF-tutkimuksessa, johon osallistui 375 sydämen vajaatoimintaa sairastavaa pediatria potilasta (ikä 1 kk – < 18 v). Turvallisuusprofiili oli sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla (ikä 1 kk – < 18 v) samankaltainen kuin aikuispotilailla. Turvallisuustietoa saatiin vain vähän sellaisilta potilailta, joiden ikä oli 1 kk – < 1 v.

Saatavilla on vain vähän turvallisuustietoa sellaisilta pediatriisilta potilailta, jotka sairastavat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa tai keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyvää tietoa ihmisistä on vähän. Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tutkittiin kerta-annoksena annettua 583 mg sakubitriilia ja 617 mg valsartaania sisältävää annosta sekä toistuvia 437 mg sakubitriilia ja 463 mg valsartaania sisältäviä annoksia (14 päivää) ja ne siedettiin hyvin.

Yliannostuksen todennäköisin oire on hypotensio, joka johtuu sakubitriili/valsartaani-valmisteen verenpainetta alentavista vaikutuksista. Potilaille on annettava oireenmukaista hoitoa.

Lääkevalmiste ei todennäköisesti eliminoidu hemodialyysissä, koska se sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat), muut yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09DX04

Vaikutusmekanismi

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen vaikutusmekanismi perustuu sen toimintaan angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjänä, sillä sen sisältämän sakubitriili-aihiolääkkeen aktiivinen metaboliitti LBQ657 estää neprilysiiniä (neutraaliendopeptidaasi; NEP) ja samanaikaisesti valsartaani salpaa tyypin 1 angiotensiini II (AT1) -reseptoria. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen toisiaan täydentävät kardiovaskulaariset hyödyt sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla johtuvat siitä, että LBQ657 lisää neprilysiinin pilkkomia peptidejä, kuten natriureettisia peptidejä (NP) ja samanaikaisesti valsartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksia. Natriureettiset peptidit vaikuttavat aktiivisella membraaniin sitoutuneita guanylyylisyklaasiin kytkettyjä reseptoreja, minkä seurauksena toisiolähetin, syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP), pitoisuudet suurenevat, mikä saattaa johtaa vasodilataatioon, natriureesiin, diureesiin, antihypertrofisiin ja antifibroottisiin vaikutuksiin. Lisäksi glomerulusten suodatusnopeus suurenee, munuaisten verenkierto lisääntyy, reniinin ja aldosteronin vapautuminen estyy ja sympaattinen aktiivisuus vähenee.

Valsartaani estää angiotensiini II:n haitallisia kardiovaskulaarisia ja munuaisiin kohdistuvia vaikutuksia salpaamalla selektiivisesti AT1-reseptoria. Lisäksi se estää angiotensiini II:sta riippuvaista aldosteronin vapautumista. Tämä estää RAA-järjestelmän jatkuvaa aktivaatiota, mikä johtaisi vasokonstriktioon, munuaisperäiseen natriumin ja nesteen kertymiseen, solujen kasvun ja lisääntymisen aktivoitumiseen ja sen seurauksena maladaptiivisiin kardiovaskulaarisiin rakennemuutoksiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia arvioitiin antamalla kerta-annoksia ja toistuvia annoksia terveille tutkittaville ja sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja vaikutukset ovat yhdenmukaiset samanaikaisen neprilysiinin eston ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksen kanssa. Seitsemän päivää kestäneessä valsartaanikontrolloidussa tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmisteen antaminen potilaille, joilla oli alentunut ejektiofraktio (HFrEF), johti alussa lisääntyneeseen natriureesiin, lisäsi virtsan cGMP:tä ja pienensi keskialueen A-tyypin natriureettisen propeptidin (MR-proANP) ja N-terminaalisen B-tyypin natriureettisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuuksia plasmassa valsartaaniin verrattuna. 21 päivää kestäneessä HFrEF-potilailla tehdyssä tutkimuksessa hoito sakubitriili/valsartaani-valmisteella vähensi lähtötilanteeseen verrattuna huomattavasti virtsan A-tyypin natriureettista peptidiä (ANP:tä) ja cGMP:tä ja plasman cGMP:tä sekä vähensi plasman NT-proBNP:tä, aldosteronia ja endoteliini 1:tä. Samalla myös AT1-reseptori salpautui, minkä osoittivat plasman reniiniaktiivisuuden lisääntyminen ja plasman reniinipitoisuuksien suureneminen. PARADIGM-HF-tutkimuksessa hoito sakubitriili/valsartaani-valmisteella vähensi plasman NT-proBNP:tä ja lisäsi plasman B-tyypin natriureettista peptidiä (BNP) ja virtsan cGMP:tä enalapriiliin verrattuna. PANORAMA-HF-tutkimuksessa todettiin, että NT-proBNP-pitoisuudet olivat viikkojen 4 ja 12 kohdalla pienentyneet lähtötilanteesta sakubitriili/valsartaani-valmisteella (vk 4: 40,2 %; vk 12: 49,8 %) ja enalapriililla (vk 4: 18,0 %; vk 12: 44,9 %). NT-proBNP-pitoisuuksien pieneneminen jatkui tutkimuksen aikana, ja viikolla 52 pienemmän lähtötilanteesta oli sakubitriili/valsartaani-valmisteella 65,1 % ja enalapriililla 61,6 %. BNP ei ole sopiva sydämen vajaatoiminnan biomerkkiaine sakubitriili/valsartaani-valmistetta saavilla potilailla, koska BNP on neprilysiinin substraatti (ks. kohta 4.4). NT-proBNP ei puolestaan ole neprilysiinin substraatti ja siksi se on sopivampi biomerkkiaine.

Terveillä miespuolisilla tutkittavilla tehdyssä kattavassa kliinisessä QTc-tutkimuksessa kerta-annoksina annettujen sakubitriili/valsartaani-valmisteen 194 mg sakubitriilia ja 206 mg valsartaania ja 583 mg sakubitriilia ja 617 mg valsartaania sisältävillä annoksilla ei ollut lainkaan vaikutusta sydämen repolarisaatioon.

Neprilysiini on yksi monista entsyymeistä, jotka osallistuvat beeta-amyloidin (A β) poistamiseen aivoista ja selkäydinnesteestä (CSF). Kun terveille tutkittaville annettiin sakubitriili/valsartaani-valmistetta 194 mg sakubitriilia ja 206 mg valsartaania sisältävä annos kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, selkäydinnesteen A β 1-38 lisääntyi lumevalmisteeseen verrattuna; selkäydinnesteen A β 1-40:n ja A β 1-42:n pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä (ks. kohta 5.3).

Kliininen teho ja turvallisuus

Vahvuuksiin 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg viitataan joissakin julkaisuissa termein 50, 100 tai 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, keskeinen, vaiheen III tutkimus oli monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, johon osallistui 8 442 potilasta ja jossa verrattiin sakubitriili/valsartaani-valmistetta ja enalapriilia. Molempia valmisteita annettiin sydämen vajaatoiminnan muun hoidon lisäksi aikuisille potilaille, joilla oli NYHA-luokan II–IV krooninen sydämen vajaatoiminta ja alentunut ejektiofraktio (vasemman kammion ejektiofraktio [LVEF] \leq 40 %, muutettu myöhemmin \leq 35 %:ksi). Ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttuja oli kardiovaskulaarikuolema tai sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito. Potilaat, joiden systolinen verenpaine oli $<$ 100 mmHg, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) ja vaikea maksan vajaatoiminta, suljettiin pois tutkimuksen seurantavaiheesta ja siksi tällaisia potilaita ei prospektiivisesti tutkittu.

Ennen osallistumistaan tutkimukseen potilaita oli hoidettu hyvin ja he olivat saaneet tavanomaista hoitoa ACE:n estäjillä tai ATR:n salpaajilla ($>$ 99 %), beetasalpaajilla (94 %), mineralokortikoidiantagonisteilla (58 %) ja diureeteilla (82 %). Seurannan keston mediaani oli 27 kuukautta ja potilaita hoidettiin korkeintaan 4,3 vuoden ajan.

Potilaiden täytyi keskeyttää hoitonsa ACE:n estäjällä tai ATR:n salpaajalla ja siirtyä sekventiaaliseen yksöissokkoutettuun alkuseurantajaksoon, jonka aikana he saivat 10 mg enalapriilia kaksi kertaa vuorokaudessa, minkä jälkeen he siirtyivät yksöissokkoutettuun hoitoon, jonka aikana he saivat 100 mg sakubitriili/valsartaani-valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa, josta annos suurennettiin 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (tänä aikana tapahtuneet hoidon keskeytykset, ks. kohta 4.8). Tämän jälkeen tutkittavat satunnaistettiin tutkimuksen kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jonka aikana he saivat joko 200 mg sakubitriili/valsartaani-valmistetta tai 10 mg enalapriilia kaksi kertaa vuorokaudessa [sakubitriili/valsartaani (n = 4 209); enalapriili (n = 4 233)].

Tutkimuspopulaation keski-ikä oli 64 vuotta ja 19 % tutkittavista oli vähintään 75-vuotiaita. Satunnaistamishetkellä 70 % potilaista luokiteltiin NYHA-luokkaan II, 24 % luokkaan III ja 0,7 % luokkaan IV. Keskimääräinen LVEF oli 29 % ja 963 (11,4 %) potilaalla lähtötilanteen LVEF oli $>$ 35 % ja \leq 40%.

Tutkimuksen päättyessä 76 % sakubitriili/valsartaani-ryhmän potilaista käytti edelleen 200 mg:n tavoiteannosta kaksi kertaa vuorokaudessa (keskimääräinen vuorokausiannos oli 375 mg). Tutkimuksen päättyessä 75 % enalapriilir ryhmän potilaista käytti edelleen 10 mg:n tavoiteannosta kaksi kertaa vuorokaudessa (keskimääräinen vuorokausiannos oli 18,9 mg).

Sakubitrili/valsartaani-hoito oli tehokkaampaa kuin enalapriilihoito, sillä se pienensi kardiovaskulaarikuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoidojen riskin 21,8 %:iin verrattuna 26,5 %:iin enalapriilihoitoa saaneilla potilailla. Absoluuttinen riski pieneni 4,7 % kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan yhdistelmämuuttujan osalta, 3,1 % pelkän kardiovaskulaarikuoleman suhteen ja 2,8 % pelkän ensimmäisen sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon suhteen. Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan suhteellinen riski pieneni 20 % enalapriiliin nähden (ks. taulukko 3). Tämä vaikutus havaittiin varhain ja se säilyi koko tutkimuksen ajan (ks. kuva 1). Molemmat ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan komponentit vaikuttivat riskin pienenemiseen. Kardiovaskulaarikuolemantapauksista 45 % oli äkillisiä kuolemantapauksia, ja niiden määrä pieneni 20 %:lla sakubitrili/valsartaani-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna enalapriililla hoidettuihin potilaisiin (riskisuhde 0,80, p = 0,0082). Kardiovaskulaarikuolemantapauksista 26 % johtui pumppausvajavuudesta, ja niiden määrä pieneni 21 %:lla sakubitrili/valsartaani-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna enalapriililla hoidettuihin potilaisiin (riskisuhde 0,79, p = 0,0338).

Tämä riskin pieneneminen havaittiin kaikissa alaryhmissä, jotka perustuivat sukupuoleen, ikään, rotuun, maantieteelliseen sijaintiin, NYHA-luokitukseen (II/III), ejektiofraktioon, munuaisten toimintaan, diabetes- tai hypertensioaustaan, aiempaan sydämen vajaatoiminnan vuoksi saatuun hoitoon ja eteisvärinään.

Sakubitrili/valsartaani-hoito pidensi elossaoloaikaa ja vähensi merkittävästi kaikki kuolinsyyt kattavaa kuolleisuutta 2,8 % (sakubitrili/valsartaani 17 %, enalapriili 19,8 %). Suhteellinen riski pieneni 16 %:lla enalapriiliin verrattuna (ks. taulukko 3).

Taulukko 3 Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttajaan, sen osatekijöihin ja kaikki kuolinsyyt kattavaan kuolleisuuteen, seurannan mediaani 27 kuukautta

	Sakubitrili/ valsartaani N = 4 187 [#] n (%)	Enalapriili N = 4 212 [#] n (%)	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Suhteellis en riskin vähenemä	p-arvo ***
Kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttaja*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan yksittäiset osatekijät					
Kardiovaskulaarikuolema**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
Ensimmäinen sairaalahoidon sydämen vajaatoiminnan vuoksi	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Toissijainen päätetapahtuma					
Kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

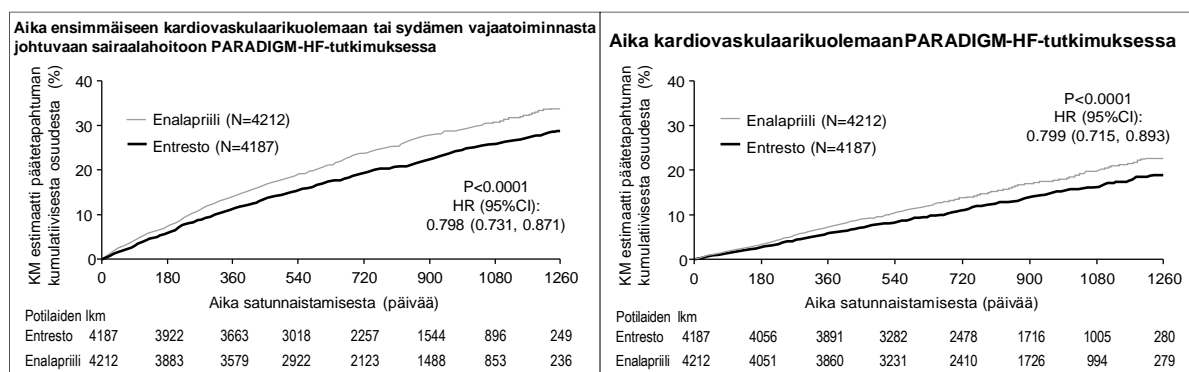
*Ensisijainen päätemuuttaja määriteltiin aikana ensimmäiseen tapahtumaan, joita olivat kardiovaskulaarikuolema tai sairaalahoidon vuoksi sydämen vajaatoiminnan vuoksi.

**Kardiovaskulaarikuolema kattaa potilaat, jotka kuolivat viimeiseen tietojenkeräyspäivään mennessä aiemmasta sairaalahoidosta riippumatta.

***Yksisuuntainen p-arvo

Koko analyysisarja

Kuva 1 Kaplan–Meier-käyrät ensisijaiselle yhdistelmäpäätemuuttujalle ja kardiovaskulaarikuoleman osatekijälle



TITRATION

TITRATION oli 12 viikon pituinen turvallisuus- ja siedettävyystudkimus, johon osallistui 538 potilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) ja systolinen toimintahäiriö (vasemman kammion ejektiofraktio $\leq 35\%$) ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia tai jotka ennen tutkimukseen osallistumistaan olivat saaneet vaihtelevia annoksia ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia. Potilaille annettu sakubitriili/valsartaani- valmisteen aloitusannos oli 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja annos suurennettiin 100 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa ja sitten tavoiteannokseen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa joko 3 viikon tai 6 viikon kuluessa.

Suurempi osa potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia tai jotka saivat pieniannoksista hoitoa (joka vastasi < 10 mg enalapriilia vuorokaudessa), pystyi saavuttamaan ja jatkamaan 200 mg:n sakubitriili/valsartaani-annoksen ottamista, kun annos suurennettiin 6 viikon aikana (84,8 %) verrattuna 3 viikon aikana (73,6 %) tapahtuneeseen annoksen suurentamiseen. Yhteensä 76 % potilaista saavutti sakubitriili/valsartaani- valmisteen tavoiteannoksen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja jatkoi sitä keskeyttämättä hoitoa tai pienentämättä annosta 12 viikon ajan.

Pediatriset potilaat

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF oli monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu vaiheen 3 tutkimus, jossa verrattiin sakubitriili/valsartaani- valmistetta enalapriiliin. Tutkimukseen osallistui 375 pediatrista potilasta (ikä 1 kk – < 18 v), joiden sydämen vajaatoiminta johtui systeemisestä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä (LVEF $\leq 45\%$ tai ejektiofraktion lyhenemä $\leq 22,5\%$). Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää, oliko sakubitriili/valsartaani- valmisteen enalapriilia parempi 52 viikkoa kestäneessä hoidossa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla pediatrisilla potilailla, kun paremmuusvertailun perustana oli global rank -päätetapahtuma. Tätä ensisijaista global rank -päätetapahtumaa varten potilaat asetettiin (hoitotuloksiin perustuvaan nousevaan) paremmuusjärjestykseen seuraavien kliinisten tapahtumien perusteella: kuolema, elintoimintoja tukevan mekaanisen hoidon aloitus, kiireellisen sydänsiirron odotuslistalle siirtyminen, sydämen vajaatoiminnan paheneminen, toimintakykyluokka (NYHA-/ROSS-pisteet) ja potilaan ilmoittamat sydämen vajaatoiminnan oireet (potilaan yleisarvio Patient Global Impression Scale [PGIS] -asteikolla). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli systeeminen oikea kammio, vain yksi kammio tai restriktiivinen tai hypertrofinen kardiomyopatia. Sakubitriili/valsartaani- valmisteen tavoiteltu ylläpitoannos oli 2,3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa pediatrisilla potilailla, joiden ikä oli 1 kk – < 1 v, ja 3,1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa potilailla, joiden ikä oli 1 v – < 18 v. Enimmäisannos oli 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Enalapriilin tavoiteltu ylläpitoannos oli 0,15 mg/kg kahdesti vuorokaudessa pediatrisilla potilailla, joiden ikä oli 1 kk – < 1 v, ja 0,2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa potilailla, joiden ikä oli 1 v – < 18 v. Enimmäisannos oli 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

Tutkimuksen potilaista 9 oli iältään 1 kk – < 1 v, 61 oli iältään 1 v – < 2 v, 85 oli iältään 2 – < 6 v ja 220 oli iältään 6 – < 18 v. Lähtötilanteessa 15,7 % potilaista edusti NYHA-/ROSS-luokkaa I, 69,3 % luokkaa II, 14,4 % luokkaa III ja 0,5 % luokkaa IV. Keskimääräinen LVEF oli 32 %. Sydämen vajaatoiminnan syy liittyi yleisimmin kardiomyopatiaan (63,5 %). Ennen tutkimukseen osallistumista potilaita oli hoidettu yleisimmin ACE:n estäjillä / ATR:n salpaajilla (93 %), beetasalpaajilla (70 %), aldosteroniantagonisteilla (70 %) ja diureeteilla (84 %).

Ensisijaisen global rank -päätetapahtuman Mann–Whitney-kerroin oli 0,907 (95 %:n luottamusväli 0,72–1,14), sakubitriili/valsartaani-hoidon kannalta suotuisa (ks. taulukko 4). Sakubitriili/valsartaani-valmiste ja enalapriili tuottivat vertailukelpoiset, kliinisesti merkitykselliset kohenemat lähtötilanteesta toissijaisissa, NYHA-/ROSS-luokkaa ja PGIS-pistemäärää koskeneissa päätetapahtumissa. Viikon 52 kohdalla NYHA-/ROSS-toimintakykyluokka oli muuttunut lähtötilanteesta seuraavasti: sakubitriili/valsartaani: kohentunut 37,7 %:lla, ei muutosta 50,6 %:lla, huonontunut 11,7 %:lla potilaista; enalapriili: kohentunut 34,0 %:lla, ei muutosta 56,6 %:lla, huonontunut 9,4 %:lla potilaista. PGIS-pistemäärä taas oli muuttunut lähtötilanteesta seuraavasti: sakubitriili/valsartaani: kohentunut 35,5 %:lla, ei muutosta 48,0 %:lla, huonontunut 16,5 %:lla potilaista; enalapriili: kohentunut 34,8 %:lla, ei muutosta 47,5 %:lla, huonontunut 17,7 %:lla potilaista. NT-proBNP-pitoisuus pieneni huomattavasti lähtötilanteesta molemmissa hoitoryhmissä. NT-proBNP-pitoisuuden pienenemä Entrestolla oli suuruudeltaan samaa luokkaa kuin aikuisilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla PARADIGM-HF-tutkimuksessa. Koska sakubitriili/valsartaani-hoito paransi hoitotuloksia ja pienensi NT-proBNP-pitoisuuksia PARADIGM-HF-tutkimuksessa, katsottiin, että NT-proBNP-pitoisuuksien pieneminen sekä PANORAMA-HF-tutkimuksessa havaittu oireiden lievittyminen ja toimintakyvyn koheneminen lähtötilanteeseen verrattuna olivat kohtuullisia perusteita päätellä, että hoitoon liittyy kliinisiä hyötyjä sydämen vajaatoimintaa sairastaville pediatriisille potilaille. Alle 1-vuotiaita potilaita oli niin vähän, ettei sakubitriili/valsartaani-hoidon tehoa voitu arvioida tässä ikäryhmässä.

Taulukko 4 Hoitovaikutus ensisijaisen global rank -päätetapahtuman kohdalla PANORAMA-HF-tutkimuksessa

	Sakubitriili/valsartaani N = 187	Enalapriili N = 188	Hoitovaikutus
Ensisijainen global rank -päätetapahtuma	Suotuisan lopputuloksen todennäköisyys (%)*	Suotuisan lopputuloksen todennäköisyys (%)*	Kerroin** (95 %:n luottamusväli)
	52,4	47,6	0,907 (0,72–1,14)

*Suotuisan lopputuloksen todennäköisyys tai annetun hoidon Mann–Whitney-todennäköisyys arvioitiin voittojen prosenttiosuuden perusteella global rank -pistemäärän parivertailussa sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaneiden ja enalapriilihoitoa saaneiden potilaiden välillä (kukin suurempi pistemäärä laskettiin yhdeksi voitoksi ja kukin tasapistemäärä puolikkaaksi voitoksi).

**Mann–Whitney-kerroin laskettiin jakamalla enalapriilin arvioitu Mann–Whitney-todennäköisyys sakubitriili/valsartaani-valmisteen arvioidulla Mann–Whitney-todennäköisyydellä, jolloin < 1:n kerroin on sakubitriili/valsartaani-valmisteelle suotuisa ja > 1:n kerroin enalapriilille suotuisa.

5.2 Farmakokinetiikka

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen sisältämän valsartaanin biologinen hyötyosuus on suurempi kuin muilla markkinoilla olevien tablettimuotoisilla valmisteilla: sakubitriili/valsartaani-valmisteen sisältämä 26 mg, 51 mg ja 103 mg valsartaania on vastaava kuin muilla tablettimuotoisilla markkinoilla olevilla valmisteilla, jotka sisältävät 40 mg, 80 mg ja 160 mg valsartaania.

Aikuiset

Imeytyminen

Suun kautta antamisen jälkeen sakubitriili/valsartaani hajoaa valsartaaniksi ja sen aihiolääkkeeksi sakubitriiliksi. Sakubitriili metaboloituu edelleen aktiiviseksi metaboliitiksi LBQ657:ksi. Valsartaani saavuttaa huippupitoisuutensa plasmassa 2 tunnin kuluttua, sakubitriili 1 tunnin kuluttua ja LBQ657 2 tunnin kuluttua. Sakubitriilin absoluuttisen oraalisen hyötyosuuden arvioidaan olevan yli 60 % ja valsartaanin 23 %.

Kun sakubitriili/valsartaani-valmistetta annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa, sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin kolmessa vuorokaudessa. Sakubitriili ja valsartaani eivät vakaassa tilassa akkumuloidu merkittävästi, mutta LBQ657 akkumuloituu 1,6-kertaisesti. Valmisteen antaminen aterian yhteydessä ei vaikuta kliinisesti merkityksellisellä tavalla sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin systeemiin altistuksiin. Sakubitriili/valsartaani-valmiste voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (94–97 %). Kun verrattiin altistuksia plasmassa ja selkäydinnesteessä, todettiin, että LBQ657:n kyky läpäistä veri-aivoeste on vähäinen (0,28 %). Keskimääräinen valsartaanin näennäinen jakautumistilavuus oli 75 litraa ja sakubitriilin 103 litraa.

Biotransformaatio

Sakubitriili muuttuu karboksyyliesteriäsiin 1b:n ja 1c:n vaikutuksesta helposti LBQ657:ksi. LBQ657 ei metaboloitunut edelleen merkittävästi. Valsartaanin metaboloituminen on hyvin vähäistä; vain noin 20 % annoksesta saadaan talteen metaboliitteina. Plasmasta on todettu valsartaanin hydroksyyli metaboliittia pieninä pitoisuuksina (< 10 %).

Sakubitriilin ja valsartaanin CYP450-entsyymivälitteinen metabolia on hyvin vähäistä, joten CYP450-entsyymeihin vaikuttavilla lääkevalmisteilla ei odoteta olevan vaikutusta farmakokinetiikkaan.

In vitro -metaboliatutkimukset osoittavat, että mahdollisuus CYP450-entsyymivälitteisille yhteisvaikutuksille on vähäinen, koska sakubitriili/valsartaani-valmiste metaboloituu rajoitetusti CYP450-entsyymien välityksellä. Sakubitriili/valsartaani-valmiste ei indusoi eikä inhiboi CYP450-entsyymejä.

Eliminaatio

Suun kautta antamisen jälkeen 52–68 % sakubitriilista (pääasiassa LBQ657:nä) ja noin 13 % valsartaanista ja sen metaboliiteista erittyy virtsaan; 37–48 % sakubitriilista (pääasiassa LBQ657:nä) ja 86 % valsartaanista ja sen metaboliiteista erittyy ulosteeseen.

Sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani poistuvat plasmasta niin, että sakubitriilin keskimääräinen eliminaatiopuoliintumisaika ($T_{1/2}$) on noin 1,43 tuntia, LBQ657:n 11,48 tuntia ja valsartaanin 9,90 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin farmakokinetiikka oli suunnilleen lineaarinen sakubitriili/valsartaani-valmisteen annosalueella, joka vaihteli annoksesta 24 mg sakubitriilia/26 mg valsartaania annokseen 97 mg sakubitriilia/103 mg valsartaania.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Yli 65-vuotiailla tutkittavilla LBQ657-altistus on 42 % suurempi ja valsartaanialtistus 30 % suurempi kuin nuoremmilla tutkittavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla munuaisten toiminnan ja systeemisen altistuksen välillä todettiin korrelaatio LBQ657:llä. Altistuminen LBQ657:lle keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla potilailla oli 1,4 kertaa suurempi ja altistuminen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla potilailla 2,2 kertaa suurempi kuin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), suurin PARADIGM-HF-tutkimukseen osallistunut potilasryhmä. Altistuminen valsartaanille oli samankaltainen potilailla, joilla oli keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa kuin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta. Dialyysihoidon saavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. LBQ657 ja valsartaani sitoutuvat kuitenkin voimakkaasti plasman proteiineihin eivätkä siten todennäköisesti poistu tehokkaasti dialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Samankaltaisiin terveisiin tutkittaviin verrattuna lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sakubitriilialtistus suureni 1,5-kertaiseksi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 3,4-kertaiseksi. Vastaavat LBQ657-altistukset suurenivat 1,5- ja 1,9-kertaisiksi ja valsartaanialtistukset 1,2- ja 2,1-kertaisiksi. Terveisiin kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna LBQ657:n vapaiden pitoisuuksien aiheuttama altistus suureni kuitenkin 1,47-kertaisesti potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja 3,08-kertaisesti potilailla, joilla oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Valsartaanin vapaiden pitoisuuksien aiheuttamat altistukset suurenivat vastaavasti 1,09-kertaisesti ja 2,20-kertaisesti. Sakubitriili/valsartaani-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa, sappikirroosia tai kolestaasia sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Sukupuolen vaikutus

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen (sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin) farmakokinetiikka on samanlainen mies- ja naispuolisilla tutkittavilla.

Pediatriset potilaat

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla pediatrisilla potilailla ikäryhmissä 1 kk – < 1 v ja 1 v – < 18 v. Tutkimuksessa todettiin, että sakubitriili/valsartaani-valmisteen farmakokineettinen profiili on samankaltainen pediatrisilla ja aikuispotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset (sakubitriili/valsartaani-valmistetta ja/tai sen komponentteja sakubitriilia tai valsartaania sisältävät tutkimukset mukaan lukien) eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyys, lisääntyminen ja kehitys

Sakubitriili/valsartaani-hoito organogeneesin aikana lisäsi rottien alkio/sikiökuolleisuutta vähintään 49 mg sakubitriilia/51 mg valsartaania/kg sisältävällä vuorokausiannoksella ($\leq 0,72$ -kertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen [MRHD] nähden AUC-arvosta laskettuna) ja kaneilla vähintään 4,9 mg sakubitriilia/5,1 mg valsartaania/kg sisältävällä vuorokausiannoksella (2-kertainen MRHD-annokseen nähden valsartaanin AUC-arvosta laskettuna ja 0,03-kertainen LBQ657:n AUC-arvosta laskettuna). Sikiökauden hydrokefalian pienen ilmaantuvuuden perusteella valmiste on teratogeeninen. Teratogeenisuus liittyy emolle toksisiin annoksiin, mikä todettiin kaneilla vähintään 4,9 mg sakubitriilia/5,1 mg valsartaania/kg sisältävällä sakubitriili/valsartaani-annoksella vuorokaudessa. Kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia (pääosin kardiomegaliaa) havaittiin kanisikiöillä annostasoilla, jotka eivät olleet emolle toksisia (1,46 mg sakubitriili/1,54 mg valsartaani/kg/vrk). Kaneilla todettiin myös kahden luustoon liittyvän muutoksen lievää lisääntymistä sikiöillä (sikiöaikainen rintalastan kehityshäiriö, rintalastan kaksiosainen luutumisen), kun emoille annettiin sakubitriili/valsartaani-valmistetta annoksella 4,9 mg sakubitriilia/5,1 mg valsartaania/kg/vrk.

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen haitalliset vaikutukset alkioon ja sikiöön johtuvat ATR:n salpaajavaikutuksista (ks. kohta 4.6).

Organogeneesin aikana sakubitriilihoito aiheutti alkio- ja sikiökuolemia ja alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta (alentuneita sikiöiden painoja ja luuston epämuodostumia) kaneilla annoksilla, joihin liittyi emotoksisuutta (500 mg/kg/vrk; LBQ657:n AUC-arvon perusteella 5,7-kertainen MRHD-annokseen nähden). Lievää yleistä luutumisen hidastumista todettiin annoksilla > 50 mg/kg/vrk. Tätä löydöstä ei pidetä haitallisena. Näyttöä alkio- tai sikiötoksisuudesta tai teratogeenisuudesta ei todettu sakubitriilia saaneilla rotilla. Sakubitriilin annos, joka ei aiheuta haittavaikutuksia (NOAEL) alkiolle tai sikiölle, oli vähintään 750 mg/kg/vrk rotilla ja 200 mg/kg/vrk kaneilla (LBQ657:n AUC-arvon perusteella 2,2-kertainen MRHD-annokseen nähden).

Rottien pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneet tutkimukset, jotka tehtiin sakubitriilillä suurina annoksina, jotka olivat korkeintaan 750 mg/kg vuorokaudessa (2,2-kertaiset MRHD-annokseen nähden AUC-arvosta laskettuna), ja valsartaanilla annoksina, jotka olivat korkeintaan 600 mg/kg vuorokaudessa (0,86-kertaiset MRHD-annokseen nähden AUC-arvosta laskettuna), osoittavat että sakubitriili/valsartaani-hoito organogeneesin, tiineyden ja imetyksen aikana saattaa vaikuttaa poikasten kehitykseen ja selviytymiseen.

Muut prekliiniset löydökset

Sakubitriili/valsartaani

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen vaikutuksia selkäydinnesteen ja aivokudoksen beeta-amyloidipitoisuuksiin arvioitiin nuorilla (2–4-vuotiailla) cynomolgus-apinoilla, jotka saivat sakubitriili/valsartaani-valmistetta (24 mg sakubitriilia/26 mg valsartaania/kg vuorokaudessa) kahden viikon ajan. Tässä tutkimuksessa cynomolgus-apinoiden selkäydinnesteen beeta-amyloidipuhdistuma väheni, mikä samalla suurensi selkäydinnesteen A β 1-40-, A β 1-42- ja A β 1-38-pitoisuuksia. Aivojen A β -pitoisuuksissa ei havaittu vastaavaa suurenemista. Kahden viikon pituisessa tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ihmisillä ei havaittu selkäydinnesteen A β 1-40- tai A β 1-42-pitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 5.1). Toksikologisessa tutkimuksessa cynomolgus-apinoilla, jotka saivat sakubitriili/valsartaani-valmistetta 146 mg sakubitriilia/154 mg valsartaania/kg vuorokaudessa 39 viikon ajan, näyttöä ei saatu amyloidiplakeista aivoissa. Tässä tutkimuksessa amyloidin määrää ei kuitenkaan mitattu kvantitatiivisesti.

Sakubitriili

Sakubitriililla hoidetuilla nuorilla rotilla (7–70 päivää syntymän jälkeen) todettiin iänmukaisen luumassan kehittymisen ja luiden pidentymisen vähentymistä, kun AUC-altistus sakubitriilin aktiiviselle metaboliitille LBQ657:lle oli noin kaksinkertainen verrattuna sakubitriili/valsartaani-valmisteen pediatriiseen kliiniseen annokseen 3,1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Näiden löydösten syntymekanismia nuorissa rotissa ei tunneta, minkä vuoksi myöskään niiden merkitys pediatrialle ihmispotilaille ei ole tiedossa. Aikuisilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vain vähäinen ohimenevä luun mineraalitiheyttä vähentävä vaikutus, mutta ei vaikutusta muihin luun kasvuun vaikuttaviin parametreihin, mikä viittaa siihen, että sakubitriililla ei normaalitilanteessa ole merkityksellistä vaikutusta aikuisten potilaiden luustoon. Sakubitriilin lievää ohimenevää häiritsevää vaikutusta aikuisten murtumien parantumisen varhaisvaiheessa ei kuitenkaan voida sulkea pois. Pediatria potilaita koskevat kliiniset tiedot (PANORAMA-HF-tutkimuksesta) eivät sisältäneet näyttöä siitä, että sakubitriili/valsartaani-valmisteella olisi vaikutusta painoon, pituuteen, päänympärykseen tai luunmurtumien yleisyyteen. Tutkimuksessa ei mitattu luuntiheyttä. Pediatria potilaita koskevaa pitkäaikaisnäyttöä (luun) kasvusta ja murtumien lukumääristä ei kuitenkaan ole saatavilla.

Valsartaani

Valsartaanilla hoidetuilla nuorilla rotilla (7–70 päivää syntymän jälkeen), jopa 1 mg/kg/vrk annokset aiheuttivat pysyviä korjautumattomia muutoksia munuaisissa, kuten munuaistiehyeen sairautta (johon joskus liittyi munuaistiehyeen epiteelin kuoliota) ja munuaisaltaan laajentumaa. Nämä munuaismuutokset ovat odotettavissa olevia angiotensiinikonvertaasin ja angiotensiini II -reseptorin tyyppin 1 salpaajien liioiteltuja farmakologisia vaikutuksia rotilla, joita on hoidettu ensimmäisten 13 elinpäivän aikana. Tämä ajanjakso vastaa ihmisen raskauden 36. viikkoa, joka voi joskus pidentyä jopa 44 viikkoon hedelmöitymisestä. Munuaistoiminnan kypsymistä tapahtuu ihmisellä koko ensimmäisen elinvuoden ajan. Löydösten kliinistä merkitystä alle 1 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille ei siten voida poissulkea. Prekliiniset tiedot eivät kuitenkaan viittaa turvallisuusriskiin yli 1-vuotiailla pediatriisilla potilailla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa
Krospovidoni, tyyppi A
Magnesiumstearaatti
Talkki
Kolloidinen, vedetön piidioksidi

Kalvopäällyste

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa s)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa s)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa s)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-läpipainopakkaus.

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 14, 20, 28, 56 tai 196 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, joka sisältää 196 (7 pakkausta à 28 kpl) kalvopäällysteistä tablettia.

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 14, 20, 28, 56, 168 tai 196 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, joka sisältää 168 (3 pakkausta à 56 kpl) tai 196 (7 pakkausta à 28 kpl) kalvopäällysteistä tablettia.

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 14, 20, 28, 56, 168 tai 196 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, joka sisältää 168 (3 pakkausta à 56 kpl) tai 196 (7 pakkausta à 28 kpl) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavat kapselit
Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavat kapselit

Yhdessä kapselissa on neljä rietta vastaten 6,1 mg sakubitriilia ja 6,4 mg valsartaania (sakubitriili-valsartaaninatriumsuolakompleksina).

Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavat kapselit

Yhdessä kapselissa on kymmenen rietta vastaten 15,18 mg sakubitriilia ja 16,07 mg valsartaania (sakubitriili-valsartaaninatriumsuolakompleksina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet, avattavat kapselit (rakeet kapselissa)

Rakeet ovat väriltään valkoisia tai kellertäviä ja muodoltaan pyöreitä ja kaksoiskuperia, ja niiden halkaisija on noin 2 mm. Rakeet ovat kovassa kapselissa, joka on avattava ennen lääkkeen antoa.

Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavat kapselit

Kapselin kansiosa on valkoinen, ja siinä on punainen merkintä ”04”. Kapselin runko-osa on läpinäkyvä, ja siinä on punainen merkintä ”NVR”. Sekä kansi- että runko-osaan on painettu nuoli.

Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavat kapselit

Kapselin kansiosa on keltainen, ja siinä on punainen merkintä ”10”. Kapselin runko-osa on läpinäkyvä, ja siinä on punainen merkintä ”NVR”. Sekä kansi- että runko-osaan on painettu nuoli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pediatrinen sydämen vajaatoiminta

Entresto on tarkoitettu vähintään yhden vuoden ikäisten lasten ja nuorten oireisen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, kun sairauteen liittyy vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yleisiä huomioitavia seikkoja

Entresto-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjän tai angiotensiini II-reseptorin salpaajan (ATR:n salpaajan) kanssa. Entresto-valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa suurentaa mahdollista angioedeeman riskiä, joten Entresto-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Entresto-valmisteen sisältämän valsartaanin hyötyosuus on suurempi kuin valsartaanin hyötyosuus käytettäessä muita markkinoilla olevia tablettimuotoisia valsartaanivalmisteita (ks. kohta 5.2).

Jos annos unohtuu, tulee potilaan ottaa seuraava annos sen normaalina ottoajankohtana.

Pediatriinen sydämen vajaatoiminta

Taulukossa 1 on esitetty pediatriisille potilaille suositellut annokset. Suositeltu annos otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa. Annosta suurennetaan potilaan sietokyvyn mukaan 2–4 viikon välein tavoiteannokseen asti.

Pienin suositeltu annos on 6 mg/6 mg. Annos voidaan pyöristää ylös- tai alaspäin lähimpään kokonaiseen 6 mg/6 mg:n ja/tai 15 mg/16 mg:n kapseleiden yhdistelmään. Kun annosta pyöristetään ylös- tai alaspäin titrausvaiheessa, on varmistettava, että annos suurenee progressiivisesti tavoiteannokseen asti.

> 40 kg painaville potilaille voidaan käyttää Entresto kalvopäällysteisiä tabletteja.

Taulukko 1 Annostitraussuosituks

Potilaan paino	Annetaan kahdesti vuorokaudessa			
	Puolitettu aloitusannos*	Aloitusannos	Keskitasoannos	Tavoiteannos
< 40 kg painavat pediatriiset potilaat	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
40 – < 50 kg painavat pediatriiset potilaat	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
≥ 50 kg painavat pediatriiset potilaat	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Aloitusannoksen puolittamista suositellaan potilaille, jotka eivät ole käyttäneet ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa tai ovat käyttäneet edellä mainittuja lääkkeitä pienellä annostuksella, potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²), ja potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta Erityisryhmät).

[#]Määrät 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg ja 3,1 mg/kg viittaavat sakubitriilin ja valsartaanin yhteenlaskettuun määrään. Määrä annetaan rakeina.

Potilaille, jotka eivät käytä ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa tai käyttävät edellä mainittuja lääkkeitä pienellä annostuksella, suositellaan aloitusannoksen puolittamista. 40 – < 50 kg painaville pediatriisille potilaille suositellaan aloitusannosta 0,8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (rakeina). Hoidon aloittamisen jälkeen annosta suurennetaan normaaliin aloitusannokseen taulukossa 1 esitettyjen annostitraussuosituksien mukaisesti 3–4 viikon välein.

Esimerkiksi 25 kg painavan pediatriisen potilaan, joka ei ole aiemmin käyttänyt ACE:n estäjää, on aloitettava puolitettulla aloitusannoksella 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) kahdesti vuorokaudessa, rakeina annettuna. Pyöristetynä lähimpään kokonaisten kapseleiden määrään, tämä vastaa kahta 6 mg/6 mg sakubitriili/valsartaani-kapselia kahdesti vuorokaudessa.

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on > 5,3 mmol/l tai systolinen verenpaine on alle iänmukaisen 5. persentiilin. Jos potilaalla ilmenee lääkkeen siedettävyyteen liittyviä ongelmia (systolinen verenpaine alle iänmukaisen 5. persentiilin, oireinen hypotensio, hyperkalemia, munuaisten toimintahäiriö), suositellaan muiden samanaikaisessa käytössä olevien lääkevalmisteiden annosten säätämistä, Entresto-valmisteen annoksen tilapäistä pienentämistä tai Entresto-hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²).

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) sairastavien potilaiden hoidossa on harkittava aloitusannoksen puolittamista. Koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sairastavista potilaista on vain hyvin vähän kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.1), Entresto-valmisteen käytössä tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja aloitusannoksen puolittamista suositellaan. 40 – < 50 kg painaville pediatriisille potilaille suositellaan aloitusannosta 0,8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon aloittamisen jälkeen annosta suurennetaan annostitraussuosituksen mukaisesti 2–4 viikon välein.

Loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta, eikä Entresto-valmisteen käyttöä näin ollen suositella.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen annettaessa Entresto-valmistetta potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pughin luokitus A).

Kliinistä kokemusta keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokitus B) sairastavien potilaiden hoidosta ja sellaisten potilaiden hoidosta, joiden aspartaattiaminotransferaasiarvot (ASAT) / alaniiniaminotransferaasiarvot (ALAT) ovat yli kaksinkertaiset suhteessa viitearvojen ylärajaan, on vain rajallisesti. Entresto-valmisteen käytössä tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja aloitusannoksen puolittamista suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). 40 – < 50 kg painaville pediatriisille potilaille suositellaan aloitusannosta 0,8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon aloittamisen jälkeen annosta suurennetaan annostitraussuosituksen mukaisesti 2–4 viikon välein.

Entresto-valmisteen käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa, biliaarista kirroosia tai kolestaasia (Child–Pughin luokitus C) sairastaville potilaille on vasta-aiheista. (ks. kohta 4.3).

Pediatriiset potilaat

Entresto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Entresto rakeiden antoa varten kapseli avataan ja sen sisältö ripotellaan pieneen määrään (1–2 teelusikallista) pehmeää ruokaa. Rakeet sisältävä ruoka on syötävä välittömästi. Potilaat voivat käyttää pelkkiä 6 mg/6 mg:n kapseleita (joissa on valkoinen kansiosa), pelkkiä 15 mg/16 mg:n kapseleita (joissa on keltainen kansiosa) tai molempia vahvuuksia yhdessä tarvittavan annoksen saavuttamiseksi (ks. kohta 6.6). Kapseleita ei saa niellä. Kapselin kuoret on hävitettävä kapselin tyhjentämisen jälkeen. Kuoria ei saa niellä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Samanaikainen ACE:n estäjän käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Entresto-valmiste tulee antaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen.
- Tiedossa oleva aiempaan ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan käyttöön liittynyt angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Samanaikainen käyttö aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Vaikea maksan vajaatoiminta, biliaarinen kirroosi tai kolestaasi (ks. kohta 4.2).
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoissalpaus

- Angioedeemariskin suurentumisen vuoksi sakubitriili/valsartaani-valmisteen anto yhdistelmänä ACE:n estäjän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Sakubitriili/valsartaani-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Jos sakubitriili/valsartaani-hoito lopetetaan, ACE:n estäjän käyttö tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia viimeisen sakubitriili/valsartaani-annoksen ottamisen jälkeen. (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).
- Sakubitriili/valsartaani-valmisteen antamista yhdistelmänä suorien reniinin estäjien, kuten aliskireenin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Sakubitriili/valsartaani-valmisteen anto yhdistelmänä aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).
- Entresto-valmiste sisältää valsartaania ja siksi sitä ei pidä antaa samanaikaisesti toisen ATR:n salpaajaa sisältävän lääkevalmisteen kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Hypotensio

Hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan systolinen verenpaine ei ole aikuispotilailla ≥ 100 mmHg tai pediatriisilla potilailla \geq iänmukainen 5. persentiili. Tutkimuksiin ei ole osallistunut potilaita, joiden systolinen verenpaine on ollut alle näiden arvojen (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa symptomaattista hypotensiota on ilmoitettu sakubitriili/valsartaani-valmistetta käyttäneillä aikuispotilailla (ks. kohta 4.8) ja erityisesti vähintään 65-vuotiailla potilailla, joilla on munuaissairaus, ja potilailla, joilla on matala systolinen verenpaine (< 112 mmHg). Sakubitriili/valsartaani-hoitoa aloitettaessa tai annostitrauksen yhteydessä on seurattava jatkuvasti potilaan verenpainetta. Hypotension ilmetessä suositellaan tilapäistä sakubitriili/valsartaani-annoksen pienentämistä tai valmisteen käytön keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Diureettien ja samanaikaisesti käytettävien verenpainelääkkeiden annoksen muuttamista ja hypotension muiden syiden (esim. hypovolemian) hoitoa on harkittava. Symptomaattinen hypotensio kehittyy todennäköisemmin potilaalle, jonka nestetilavuus on vähentynyt esimerkiksi diureettilääkityksen, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun vuoksi. Natriumvaje ja/tai vähentynyt nestetilavuus on korjattava ennen sakubitriili/valsartaani-hoidon aloittamista, mutta korjaustoimet on harkittava huolellisesti ottaen huomioon tilavuusylikuormituksen riski.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkittaessa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, tutkimukseen tulee aina sisällyttää munuaisten toiminnan arviointi. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla on suurempi hypotensioriski (ks. kohta 4.2). Kliinistä kokemusta on erittäin vähän potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu GFR < 30 ml/min/1,73 m²), ja näillä potilailla hypotensioriski voi olla suurin (ks. kohta 4.2). Kokemusta loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole lainkaan, joten sakubitriili/valsartaani-valmisteen käyttöä ei suositella.

Munuaisten toiminnan heikkeneminen

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käytön yhteydessä munuaisten toiminta saattaa heikentyä. Kuivuminen tai samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) käyttö saattaa suurentaa riskiä edelleen (ks. kohta 4.5). Annoksen pienentämistä on harkittava potilailla, joiden munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi.

Hyperkalemia

Hoitoa ei pidä aloittaa aikuispotilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on > 5,4 mmol/l, tai pediatriisille potilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on > 5,3 mmol/l. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käytön yhteydessä hyperkalemian riski saattaa suurentua, mutta myös hypokalemiaa voi ilmetä (ks. kohta 4.8). Seerumin kaliumarvojen seuranta on suositeltavaa, varsinkin jos potilaalla on riskitekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus tai aldosteronin vajaeritystä, tai jos potilas saa ravinnosta runsaasti kaliumia tai käyttää mineralokortikoidiantagonisteja (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla ilmenee kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa, samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annoksen muuttamista tai tilapäistä annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä suositellaan. Jos potilaan seerumin kaliumarvo on > 5,4 mmol/l, hoidon lopettamista on harkittava.

Angioedeema

Sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu angioedeemaa. Jos potilaalle kehittyy angioedeema, sakubitriili/valsartaani-hoito on keskeytettävä välittömästi ja potilasta on hoidettava ja seurattava asianmukaisesti, kunnes oireet ja merkit ovat kadonneet täysin ja pysyvästi. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Kun potilaalla on ollut vahvistettu kasvoihin ja huuliin rajoittunut angioedeema, se on yleensä hävinnyt ilman hoitoa. Antihistamiineista on kuitenkin ollut apua oireiden lievittämisessä.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turpoaminen, saattaa johtaa kuolemaan. Jos angioedeema vaikuttaa kieleen, äänihuulten alueeseen tai kurkunpään, se todennäköisesti aiheuttaa hengitysteitä. Tällöin potilaalle on annettava nopeasti asianmukaista hoitoa, kuten adrenaliiniliuosta 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) ja/tai on ryhdyttävä toimenpiteisiin, jotka ovat tarpeen varmistamaan, että potilaan hengitystiet pysyvät auki.

Potilaita, joilla oli aiemmin ilmennyt angioedeemaa, ei tutkittu. Näiden potilaiden hoidossa sakubitriili/valsartaani-valmisteella suositellaan varovaisuutta, koska heillä saattaa olla suurentunut angioedeemariski. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen anto on vasta-aiheista potilaille, joilla on aiemmin ilmennyt angioedeemaa ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan käytön yhteydessä, tai joilla on perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema (ks. kohta 4.3).

Tummaihoisilla potilailla on lisääntynyt alttius angioedeeman kehittymiselle (ks. kohta 4.8).

Munuaisvaltimon ahtauma

Sakubitriili/valsartaani saattaa suurentaa veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on molemminpuolinen tai toispuolinen munuaisvaltimon ahtauma. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma, ja munuaisten toiminnan seuraaminen on suositeltavaa.

Potilaat, joiden New York Heart Association (NYHA) -toimintakykyluokka on IV

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa sakubitriili/valsartaani-hoito potilaille, joiden NYHA-toimintakykyluokka on IV, koska kliinistä kokemusta tästä potilasryhmästä on vähän.

B-tyypin natriureettinen peptidi (BNP)

BNP ei sovellu sydämen vajaatoiminnan biomerkkiaineeksi sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaville potilaille, koska se on neprilysiinin substraatti (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kliinistä kokemusta on rajallisesti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokitus B) sairastavien potilaiden tai sellaisten potilaiden hoidosta, joiden ASAT/ALAT-arvot ovat yli kaksinkertaiset suhteessa viitearvojen ylärajaan. Näiden potilaiden altistuminen lääkkeelle voi olla tavallista suurempi ja käytön turvallisuutta ei ole osoitettu. Tällaisten potilaiden hoidossa suositellaan noudattamaan varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Sakubitriili/valsartaani-hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, biliaarinen kirroosi tai kolestaasi (Child–Pughin luokitus C) (ks. kohdat 4.3).

Psyykkiset häiriöt

Sakubitriili/valsartaanin käyttöön on yhdistetty psyykkisiä oireita kuten hallusinaatioita, vainoharhaisuutta ja unihäiriöitä, jotka ovat yhteydessä psykoottisiin tiloihin. Mikäli potilas kokee tällaisia oireita, tulee harkita sakubitriili/valsartaani-hoidon lopettamista.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 97 mg/103 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, joiden perusteella käyttö on vasta-aiheista

ACE:n estäjät

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista, sillä neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen esto saattaa lisätä angioedeeman riskiä. Sakubitriili/valsartaani-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. ACE:n estäjän käyttö tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia viimeisen sakubitriili/valsartaani-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Aliskireeni

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3). Sakubitriili/valsartaani-valmisteen antoa yhdistelmänä suorien reniinin estäjien, kuten aliskireenin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Sakubitriili/valsartaani-lääkkeen ja aliskireenin yhdistelmän käyttöön voi mahdollisesti liittyä useammin haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, hyperkaleemiaa ja heikentynyttä munuaisten toimintaa (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Yhteisvaikutukset, joiden perusteella samanaikaista käyttöä ei suositella

Sakubitriili/valsartaani-valmiste sisältää valsartaania ja siksi sitä ei pidä antaa samanaikaisesti muuta ATR:n salpaajaa sisältävän lääkevalmisteen kanssa (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta edellyttävät yhteisvaikutukset

OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattit, esim. statiinit

In vitro -tulokset osoittavat, että sakubitriili estää OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajaproteiineja. Sen vuoksi Entresto saattaa lisätä OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien, kuten statiinien, systeemistä altistusta. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja atorvastatiinin samanaikainen antaminen suurensi atorvastatiinin ja sen metaboliittien C_{max} -arvon enimmillään kaksinkertaiseksi ja AUC-arvon enimmillään 1,3-kertaiseksi. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja statiinien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Entresto-valmisteen ja simvastatiinin samanaikaisen antamisen yhteydessä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.

PDE5:n estäjät, kuten sildenafili

Kun vakaassa tilassa oleville hypertensiopotilaille annettiin sakubitriili/valsartaani-valmisteen lisäksi kerta-annos sildenafiliä, verenpaine laski huomattavasti enemmän kuin pelkästään sakubitriili/valsartaani-valmisteella. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaville potilaille aloitetaan sildenafilihoito tai hoito jollakin muulla PDE5:n estäjällä.

Kalium

Kaliumia säästävien diureettien (triamterenon tai amiloridin), mineralokortikoidiantagonistien (kuten spironolaktonin tai eplerenonin), kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkkeiden (kuten hepariinin) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin kalium- ja kreatiiniipitoisuuksia. Seerumin kaliumarvojen seuranta on suositeltavaa, jos sakubitriili/valsartaani-valmistetta annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjät

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä iäkkäillä potilailla, potilailla, joiden nestetilavuus on vähentynyt (kuten diureetteja käyttävillä potilailla), tai potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Sen vuoksi suositellaan munuaisten toiminnan seuranta, kun NSAID-lääkkeitä samanaikaisesti käytettäville potilaille aloitetaan sakubitriili/valsartaani-hoito tai sitä muutetaan (ks. kohta 4.4).

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien tai ATR:n salpaajien, mukaan lukien sakubitriili/valsartaanin, samanaikaisen käytön aikana on ilmoitettu ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien suurenemista ja toksisuutta. Siksi tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella. Seerumin litiumpitoisuuden huolellista seuranta suositellaan, jos yhdistelmän käyttö on tarpeen. Jos käytetään myös diureettia, litiumtoksisuuden riski saattaa lisääntyä entisestään.

Furosemiidi

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja furosemidin samanaikainen anto ei vaikuttanut sakubitriili/valsartaani-valmisteen farmakokinetiikkaan, mutta pienensi furosemidin C_{max} -arvoa 50 % ja AUC-arvoa 28 %. Vaikka virtsan volyymissä ei todettu merkityksellistä muutosta, natriumin erittyminen virtsaan väheni 4 ja 24 tunnin kuluessa samanaikaisesta annosta. Furosemidin keskimääräinen vuorokausiannos pysyi samana lähtötilanteesta PARADIGM-HF-tutkimuksen loppuun sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneilla potilailla.

Nitraattit, esim. nitroglyseriini

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja laskimoon annetun nitroglyseriinin välillä ei todettu yhteisvaikutuksia verenpaineen alenemisen suhteen. Nitroglyseriini ja sakubitriili/valsartaani-valmisteen samanaikaiseen antoon liittyi 5 sydämen lyönnin ero sykkeessä (per minuutti) pelkkään nitroglyseriiniin verrattuna. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen samanaikainen käyttö kielen alle, suun kautta tai ihon kautta annosteltavien nitraattien kanssa voi aiheuttaa samanlaisen vaikutuksen sydämen sykkeeseen. Yleensä annosmuutoksiin ei ole tarvetta.

OATP- ja MRP2-kuljettajaproteiinit

Sakubitriilin aktiivinen metaboliitti (LBQ657) ja valsartaani ovat OATP1B1:n, OATP1B3:n, OAT1:n ja OAT3:n substraatteja; valsartaani on myös MRP2:n substraatti. Sakubitriili/valsartaani-valmisteiden samanaikainen käyttö OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OAT3:n estäjien (kuten rifampisiinin, siklosporiinin), OAT1:n estäjien (kuten tenofoviirin, sidofoviirin) tai MRP2:n estäjien (kuten ritonaviirin) kanssa saattaa sen vuoksi lisätä systeemistä altistusta LBQ657:lle tai valsartaanille. Asianmukaista huolellisuutta on noudatettava, kun aloitetaan tai lopetetaan tällaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö.

Metformiini

Sakubitriili/valsartaani-valmisteiden ja metformiinin samanaikainen anto pienensi sekä metformiinin C_{max} - että AUC-arvoa 23 %. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Potilaan kliininen tila on sen vuoksi arvioitava aloitettaessa sakubitriili/valsartaani-hoitoa metformiinia saaville potilaille.

Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia

Sakubitriili/valsartaani-valmisteiden käytön aikana ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia, kun sitä annettiin samanaikaisesti digoksiinin, varfariinin, hydroklooritiatsidin, amlodipiinin, omepratsolin, karvedilolin tai levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmän kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sakubitriili/valsartaani-valmisteiden käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja valmisteiden käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Valsartaani

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. ATR:n salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos ATR:n salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikana turvallisesti todettu verenpainelääkitys, ellei ATR:n salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ATR:n salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys. Tiedetään, että altistuminen ATR:n salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminnan heikkeneminen, lapsiveden määrän pieneneminen, kallon luutumisen hidastuminen) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminnan pettäminen, hypotensio, hyperkalemia).

Jos sikiö on toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistunut ATR:n salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ATR:n salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohta 4.3).

Sakubitriili

Sakubitriilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole kokemusta. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Sakubitriili/valsartaani

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole kokemusta. Sakubitriili/valsartaani-valmisteella suoritetuissa eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sakubitriili/valsartaani ihmisen rintamaitoon. Entresto-valmisteen aineosat, sakubitriili ja valsartaani, erittyivät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisen riskin vuoksi. On päätettävä, pidättäydytäänkö rintaruokinnasta vai lopetetaanko Entresto-valmisteen käyttö rintaruokinnan ajaksi, ottaen huomioon sakubitriili/valsartaani-valmisteen merkitys äidille.

Hedelmällisyys

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa ei osoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sakubitriili/valsartaani-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset aikuisilla sakubitriili/valsartaani-hoidon aikana ovat olleet hypotensio (17,6 %), hyperkalemia (11,6 %) ja munuaisten vajaatoiminta (10,1 %) (ks. kohta 4.4). Angioedeemaa on raportoitu sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneilla potilailta (0,5 %) (ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on järjestetty elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti ja esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Suosittelutermi	Yleisyysluokka
Veri ja imukudos	Anemia	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalemia*	Hyvin yleinen
	Hypokalemia	Yleinen
	Hypoglykemia	Yleinen
	Hyponatremia	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Hallusinaatiot**	Harvinainen
	Unihäiriöt	Harvinainen
	Vainoharhaisuus	Hyvin harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen
	Pyörtyminen	Yleinen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Yleinen
Verisuonisto	Hypotensio*	Hyvin yleinen
	Ortostaattinen hypotensio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Gastriitti	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Angioedeema*	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaistoiminnan huononeminen*	Hyvin yleinen
	Munuaisten vajaatoiminta (munuaisten vajaatoiminta, munuaisten äkillinen vajaatoiminta)	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Yleinen
	Voimattomuus	Yleinen

* Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

** Mukaan lukien auditiviset ja visuaaliset hallusinaatiot

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Angioedeema

Angioedeemaa on ilmoitettu sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneilla potilailla. PARADIGM-HF-tutkimuksessa angioedeemaa raportoitiin 0,5 %:lla sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista ja 0,2 %:lla enalapriilia saaneista potilaista. Angioedeeman ilmaantuvuus oli suurempi mustaihoisilla sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneilla (2,4 %) ja enalapriilia saaneilla (0,5 %) (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemia ja kaliumpitoisuus seerumissa

PARADIGM-HF-tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista 11,6 %:lla ilmoitettiin hyperkalemiaa ja 19,7 %:lla potilaista oli yli 5,4 mmol/l:n seerumin kaliumpitoisuus, kun vastaavat luvut enalapriilihoitoa saaneilla potilailla olivat 14,0 % ja 21,1 %.

Verenpaine

PARADIGM-HF-tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista 17,6 %:lla raportoitiin hypotensiota ja 4,76 %:lla kliinisesti merkitsevää alhaista systolista verenpainetta (< 90 mmHg ja > 20 mmHg:n alenema lähtötasosta). Vastaavat luvut enalapriilihoitoa saaneilla potilailla olivat 11,9 % ja 2,67 %.

Munuaisten vajaatoiminta

PARADIGM-HF-tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista 10,1 %:lla raportoitiin munuaisten vajaatoimintaa, kun vastaava luku enalapriilihoitoa saaneilla potilailla oli 11,5 %.

Pediatriset potilaat

Sakubitriili/valsartaani-hoidon turvallisuutta verrattuna enalapriiliin arvioitiin 52 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa PANORAMA-HF-tutkimuksessa, johon osallistui 375 sydämen vajaatoimintaa sairastavaa pediatria potilasta (ikä 1 kk – < 18 v). Turvallisuusprofiili oli sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaneilla pediatria potilailla (ikä 1 kk – < 18 v) samankaltainen kuin aikuispotilailla. Turvallisuustietoa saatiin vain vähän sellaisilta potilailta, joiden ikä oli 1 kk – < 1 v.

Saatavilla on vain vähän turvallisuustietoa sellaisilta pediatria potilailta, jotka sairastavat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa tai keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyvää tietoa ihmisistä on vähän. Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tutkittiin kerta-annoksena annettua 583 mg sakubitriilia ja 617 mg valsartaania sisältävää annosta sekä toistuvia 437 mg sakubitriilia ja 463 mg valsartaania sisältäviä annoksia (14 päivää) ja ne siedettiin hyvin.

Yliannostuksen todennäköisin oire on hypotensio, joka johtuu sakubitriili/valsartaani-valmisteen verenpainetta alentavista vaikutuksista. Potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa.

Lääkevalmiste ei todennäköisesti eliminoidu hemodialyysissä, koska se sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat), muut yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09DX04

Vaikutusmekanismi

Sakubitriili/valsartaani-valmisteiden vaikutusmekanismi perustuu sen toimintaan angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjänä, sillä sen sisältämän sakubitriili-aihiolääkkeen aktiivinen metaboliitti LBQ657 estää neprilysiiniä (neutraaliendopeptidaasi; NEP) ja samanaikaisesti valsartaani salpaa tyypin 1 angiotensiini II (AT1) -reseptoria. Sakubitriili/valsartaani-valmisteiden toisiaan täydentävät kardiovaskulaariset hyödyt sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla johtuvat siitä, että LBQ657 lisää neprilysiinin pilkkomia peptidejä, kuten natriureettisia peptidejä (NP) ja samanaikaisesti valsartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksia. Natriureettiset peptidit vaikuttavat aktiivisella membraanin sitoutuneita guanylyylisyklaasiin kytkettyjä reseptoreja, minkä seurauksena toisiolähtetin, syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP), pitoisuudet suurenevat, mikä saattaa johtaa vasodilataatioon, natriureesiin, diureesiin, antihypertrofisiin ja antifibroottisiin vaikutuksiin. Lisäksi glomerulusten suodatusnopeus suurenee, munuaisten verenkierto lisääntyy, reniinin ja aldosteronin vapautuminen estyy ja sympaattinen aktiivisuus vähenee.

Valsartaani estää angiotensiini II:n haitallisia kardiovaskulaarisia ja munuaisiin kohdistuvia vaikutuksia salpaamalla selektiivisesti AT1-reseptoria. Lisäksi se estää angiotensiini II:sta riippuvaista aldosteronin vapautumista. Tämä estää RAA-järjestelmän jatkuvaa aktivaatiota, mikä johtaisi vasokonstriktioon, munuaisperäiseen natriumin ja nesteen kertymiseen, solujen kasvun ja lisääntymisen aktivoitumiseen ja sen seurauksena maladaptiivisiin kardiovaskulaarisiin rakennemuutoksiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sakubitriili/valsartaani-valmisteiden farmakodynaamisia vaikutuksia arvioitiin antamalla kerta-annoksia ja toistuvia annoksia terveille tutkittaville ja sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja vaikutukset ovat yhdenmukaiset samanaikaisen neprilysiinin eston ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksen kanssa. Seitsemän päivää kestäneessä valsartaanikontrolloidussa tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmisteiden antaminen potilaille, joilla oli alentunut ejektiofraktio (HFrEF), johti alussa lisääntyneeseen natriureesiin, lisäsi virtsan cGMP:tä ja pienensi keskialueen A-tyypin natriureettisen propeptidin (MR-proANP) ja N-terminaalisen B-tyypin natriureettisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuuksia plasmassa valsartaaniin verrattuna. 21 päivää kestäneessä HFrEF-potilailla tehdyssä tutkimuksessa hoito sakubitriili/valsartaani-valmisteella vähensi lähtötilanteeseen verrattuna huomattavasti virtsan A-tyypin natriureettista peptidiä (ANP:tä) ja cGMP:tä ja plasman cGMP:tä sekä vähensi plasman NT-proBNP:tä, aldosteronia ja endoteliini 1:tä. Samalla myös AT1-reseptori salpautui, minkä osoittivat plasman reniiniaktiivisuuden lisääntyminen ja plasman reniinipitoisuuksien suureneminen. PARADIGM-HF-tutkimuksessa hoito sakubitriili/valsartaani-valmisteella vähensi plasman NT-proBNP:tä ja lisäsi plasman B-tyypin natriureettista peptidiä (BNP) ja virtsan cGMP:tä enalapriiliin verrattuna. PANORAMA-HF-tutkimuksessa todettiin, että NT-proBNP-pitoisuudet olivat viikkojen 4 ja 12 kohdalla pienentyneet lähtötilanteesta sakubitriili/valsartaani-valmisteella (vk 4: 40,2 %; vk 12: 49,8 %) ja enalapriililla (vk 4: 18,0 %; vk 12: 44,9 %). NT-proBNP-pitoisuuksien pieneminen jatkui tutkimuksen aikana, ja viikolla 52 pienemmän lähtötilanteesta oli sakubitriili/valsartaani-valmisteella 65,1 % ja enalapriililla 61,6 %. BNP ei ole sopiva sydämen vajaatoiminnan biomerkkiaine sakubitriili/valsartaani-valmistetta saavilla potilailla, koska BNP on neprilysiinin substraatti (ks. kohta 4.4). NT-proBNP ei puolestaan ole neprilysiinin substraatti ja siksi se on sopivampi biomerkkiaine.

Terveillä miespuolisilla tutkittavilla tehdyssä kattavassa kliinisessä QTc-tutkimuksessa kerta-annoksina annettujen sakubitriili/valsartaani-valmisteen 194 mg sakubitriilia ja 206 mg valsartaania ja 583 mg sakubitriilia ja 617 mg valsartaania sisältävillä annoksilla ei ollut lainkaan vaikutusta sydämen repolarisaatioon.

Neprilysiini on yksi monista entsyymeistä, jotka osallistuvat beeta-amyloidin (A β) poistamiseen aivoista ja selkäydinnesteestä (CSF). Kun terveille tutkittaville annettiin sakubitriili/valsartaani-valmistetta 194 mg sakubitriilia ja 206 mg valsartaania sisältävä annos kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, selkäydinnesteen A β 1-38 lisääntyi lumevalmisteeseen verrattuna; selkäydinnesteen A β 1-40:n ja A β 1-42:n pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä (ks. kohta 5.3).

Kliininen teho ja turvallisuus

Vahvuuksiin 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg viitataan joissakin julkaisuissa termein 50, 100 tai 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, keskeinen, vaiheen III tutkimus oli monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, johon osallistui 8 442 potilasta ja jossa verrattiin sakubitriili/valsartaani-valmistetta ja enalapriilia. Molempia valmisteita annettiin sydämen vajaatoiminnan muun hoidon lisäksi aikuisille potilaille, joilla oli NYHA-luokan II–IV krooninen sydämen vajaatoiminta ja alentunut ejektiofraktio (vasemman kammion ejektiofraktio [LVEF] \leq 40 %, muutettu myöhemmin \leq 35 %:ksi). Ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttuja oli kardiovaskulaarikuolema tai sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito. Potilaat, joiden systolinen verenpaine oli $<$ 100 mmHg, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) ja vaikea maksan vajaatoiminta, suljettiin pois tutkimuksen seurantavaiheesta ja siksi tällaisia potilaita ei prospektiivisesti tutkittu.

Ennen osallistumistaan tutkimukseen potilaita oli hoidettu hyvin ja he olivat saaneet tavanomaista hoitoa ACE:n estäjillä tai ATR:n salpaajilla ($>$ 99 %), beetasalpaajilla (94 %), mineralokortikoidiantagonisteilla (58 %) ja diureeteilla (82 %). Seurannan keston mediaani oli 27 kuukautta ja potilaita hoidettiin korkeintaan 4,3 vuoden ajan.

Potilaiden täytyi keskeyttää hoitonsa ACE:n estäjällä tai ATR:n salpaajalla ja siirtyä sekventiaaliseen yksöissokkoutettuun alkuseurantajaksoon, jonka aikana he saivat 10 mg enalapriilia kaksi kertaa vuorokaudessa, minkä jälkeen he siirtyivät yksöissokkoutettuun hoitoon, jonka aikana he saivat 100 mg sakubitriili/valsartaani-valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa, josta annos suurennettiin 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (tänä aikana tapahtuneet hoidon keskeytykset, ks. kohta 4.8). Tämän jälkeen tutkittavat satunnaistettiin tutkimuksen kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jonka aikana he saivat joko 200 mg sakubitriili/valsartaani-valmistetta tai 10 mg enalapriilia kaksi kertaa vuorokaudessa [sakubitriili/valsartaani (n = 4 209); enalapriili (n = 4 233)].

Tutkimuspopulaation keski-ikä oli 64 vuotta ja 19 % tutkittavista oli vähintään 75-vuotiaita. Satunnaistamishetkellä 70 % potilaista luokiteltiin NYHA-luokkaan II, 24 % luokkaan III ja 0,7 % luokkaan IV. Keskimääräinen LVEF oli 29 % ja 963 (11,4 %) potilaalla lähtötilanteen LVEF oli $>$ 35 % ja \leq 40%.

Tutkimuksen päättyessä 76 % sakubitriili/valsartaani-ryhmän potilaista käytti edelleen 200 mg:n tavoiteannosta kaksi kertaa vuorokaudessa (keskimääräinen vuorokausiannos oli 375 mg). Tutkimuksen päättyessä 75 % enalapriiliryhmän potilaista käytti edelleen 10 mg:n tavoiteannosta kaksi kertaa vuorokaudessa (keskimääräinen vuorokausiannos oli 18,9 mg).

Sakubitrili/valsartaani-hoito oli tehokkaampaa kuin enalapriilihoito, sillä se pienensi kardiovaskulaarikuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoidojen riskin 21,8 %:iin verrattuna 26,5 %:iin enalapriilihoitoa saaneilla potilailla. Absoluuttinen riski pieneni 4,7 % kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan yhdistelmämuuttujan osalta, 3,1 % pelkän kardiovaskulaarikuoleman suhteen ja 2,8 % pelkän ensimmäisen sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon suhteen. Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan suhteellinen riski pieneni 20 % enalapriiliin nähden (ks. taulukko 3). Tämä vaikutus havaittiin varhain ja se säilyi koko tutkimuksen ajan (ks. kuva 1). Molemmat ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan komponentit vaikuttivat riskin pienenemiseen. Kardiovaskulaarikuolemantapauksista 45 % oli äkillisiä kuolemantapauksia, ja niiden määrä pieneni 20 %:lla sakubitrili/valsartaani-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna enalapriililla hoidettuihin potilaisiin (riskisuhde 0,80, p = 0,0082). Kardiovaskulaarikuolemantapauksista 26 % johtui pumppausvajavuudesta, ja niiden määrä pieneni 21 %:lla sakubitrili/valsartaani-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna enalapriililla hoidettuihin potilaisiin (riskisuhde 0,79, p = 0,0338).

Tämä riskin pieneneminen havaittiin kaikissa alaryhmissä, jotka perustuivat sukupuoleen, ikään, rotuun, maantieteelliseen sijaintiin, NYHA-luokitukseen (II/III), ejektiofraktioon, munuaisten toimintaan, diabetes- tai hypertensiotaustaan, aiempaan sydämen vajaatoiminnan vuoksi saatuun hoitoon ja eteisvärinään.

Sakubitrili/valsartaani-hoito pidensi elossaoloaikaa ja vähensi merkittävästi kaikki kuolinsyyt kattavaa kuolleisuutta 2,8 % (sakubitrili/valsartaani 17 %, enalapriili 19,8 %). Suhteellinen riski pieneni 16 %:lla enalapriiliin verrattuna (ks. taulukko 3).

Taulukko 3 Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttajaan, sen osatekijöihin ja kaikki kuolinsyyt kattavaan kuolleisuuteen, seurannan mediaani 27 kuukautta

	Sakubitrili/ valsartaani N = 4 187 [#] n (%)	Enalapriili N = 4 212 [#] n (%)	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Suhteellis en riskin vähennä	p-arvo ***
Kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttaja*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan yksittäiset osatekijät					
Kardiovaskulaarikuolema**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
Ensimäinen sairaalahoido sydämen vajaatoiminnan vuoksi	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Toissijainen päätetapahtuma					
Kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

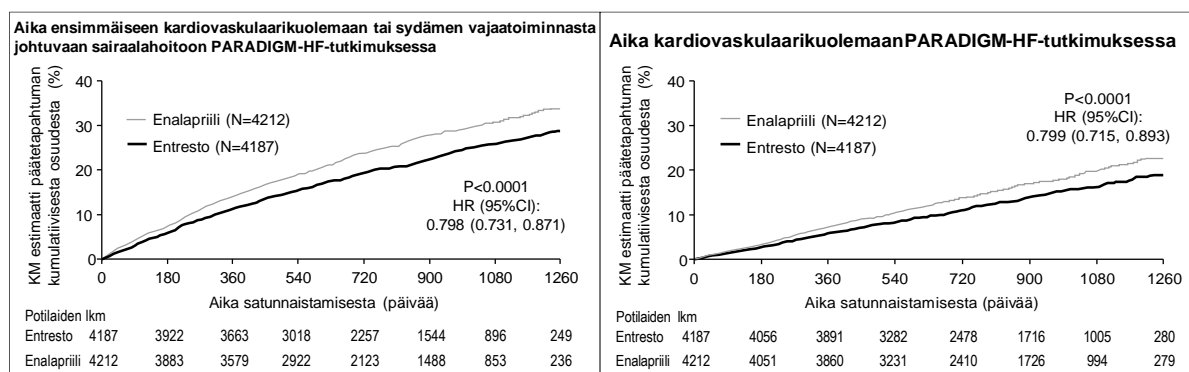
*Ensisijainen päätemuuttaja määriteltiin aikana ensimmäiseen tapahtumaan, joita olivat kardiovaskulaarikuolema tai sairaalahoido sydämen vajaatoiminnan vuoksi.

**Kardiovaskulaarikuolema kattaa potilaat, jotka kuolivat viimeiseen tietojenkeräyspäivään mennessä aiemmasta sairaalahoidosta riippumatta.

***Yksisuuntainen p-arvo

[#] Koko analyysisarja

Kuva 1 Kaplan–Meier-käyrät ensisijaiselle yhdistelmäpäätemuuttujalle ja kardiovaskulaarikuoleman osatekijälle



TITRATION

TITRATION oli 12 viikon pituinen turvallisuus- ja siedettävyystudkimus, johon osallistui 538 potilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) ja systolinen toimintahäiriö (vasemman kammion ejektiofraktio $\leq 35\%$) ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia tai jotka ennen tutkimukseen osallistumistaan olivat saaneet vaihtelevia annoksia ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia. Potilaille annettu sakubitriili/valsartaani- valmisteen aloitusannos oli 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja annos suurennettiin 100 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa ja sitten tavoiteannokseen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa joko 3 viikon tai 6 viikon kuluessa.

Suurempi osa potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia tai jotka saivat pieniannoksista hoitoa (joka vastasi < 10 mg enalapriilia vuorokaudessa), pystyi saavuttamaan ja jatkamaan 200 mg:n sakubitriili/valsartaani-annoksen ottamista, kun annos suurennettiin 6 viikon aikana (84,8 %) verrattuna 3 viikon aikana (73,6 %) tapahtuneeseen annoksen suurentamiseen. Yhteensä 76 % potilaista saavutti sakubitriili/valsartaani- valmisteen tavoiteannoksen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja jatkoi sitä keskeyttämättä hoitoa tai pienentämättä annosta 12 viikon ajan.

Pediatriset potilaat

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF oli monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu vaiheen 3 tutkimus, jossa verrattiin sakubitriili/valsartaani- valmistetta enalapriiliin. Tutkimukseen osallistui 375 pediatrista potilasta (ikä 1 kk – < 18 v), joiden sydämen vajaatoiminta johtui systeemisestä vasemman kammion systolisesta toimintahäiriöstä (LVEF $\leq 45\%$ tai ejektiofraktion lyhenemä $\leq 22,5\%$). Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää, oliko sakubitriili/valsartaani- valmisteen enalapriilia parempi 52 viikkoa kestäneessä hoidossa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla pediatriisilla potilailla, kun paremmuusvertailun perustana oli global rank -päätetapahtuma. Tätä ensisijaista global rank -päätetapahtumaa varten potilaat asetettiin (hoitotuloksiin perustuvaan nousevaan) paremmuusjärjestykseen seuraavien kliinisten tapahtumien perusteella: kuolema, elintoimintoja tukevan mekaanisen hoidon aloitus, kiireellisen sydänsiirron odotuslistalle siirtyminen, sydämen vajaatoiminnan paheneminen, toimintakykyluokka (NYHA-/ROSS-pisteet) ja potilaan ilmoittamat sydämen vajaatoiminnan oireet (potilaan yleisarvio Patient Global Impression Scale [PGIS] -asteikolla). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli systeeminen oikea kammio, vain yksi kammio tai restriktiivinen tai hypertrofinen kardiomyopatia. Sakubitriili/valsartaani- valmisteen tavoiteltu ylläpitoannos oli 2,3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa pediatriisilla potilailla, joiden ikä oli 1 kk – < 1 v, ja 3,1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa potilailla, joiden ikä oli 1 v – < 18 v. Enimmäisannos oli 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Enalapriilin tavoiteltu ylläpitoannos oli 0,15 mg/kg kahdesti vuorokaudessa pediatriisilla potilailla, joiden ikä oli 1 kk – < 1 v, ja 0,2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa potilailla, joiden ikä oli 1 v – < 18 v. Enimmäisannos oli 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

Tutkimuksen potilaista 9 oli iältään 1 kk – < 1 v, 61 oli iältään 1 v – < 2 v, 85 oli iältään 2 – < 6 v ja 220 oli iältään 6 – < 18 v. Lähtötilanteessa 15,7 % potilaista edusti NYHA-/ROSS-luokkaa I, 69,3 % luokkaa II, 14,4 % luokkaa III ja 0,5 % luokkaa IV. Keskimääräinen LVEF oli 32 %. Sydämen vajaatoiminnan syy liittyi yleisimmin kardiomyopatiaan (63,5 %). Ennen tutkimukseen osallistumista potilaita oli hoidettu yleisimmin ACE:n estäjillä / ATR:n salpaajilla (93 %), beetasalpaajilla (70 %), aldosteroniantagonisteilla (70 %) ja diureeteilla (84 %).

Ensisijaisen global rank -päätetapahtuman Mann–Whitney-kerroin oli 0,907 (95 %:n luottamusväli 0,72–1,14), sakubitriili/valsartaani-hoidon kannalta suotuisa (ks. taulukko 4). Sakubitriili/valsartaani-valmiste ja enalapriili tuottivat vertailukelpoiset, kliinisesti merkitykselliset kohenemat lähtötilanteesta toissijaisissa, NYHA-/ROSS-luokkaa ja PGIS-pistemäärää koskeneissa päätetapahtumissa. viikon 52 kohdalla NYHA-/ROSS-toimintakykyluokka oli muuttunut lähtötilanteesta seuraavasti: sakubitriili/valsartaani: kohentunut 37,7 %:lla, ei muutosta 50,6 %:lla, huonontunut 11,7 %:lla potilaista; enalapriili: kohentunut 34,0 %:lla, ei muutosta 56,6 %:lla, huonontunut 9,4 %:lla potilaista. PGIS-pistemäärä taas oli muuttunut lähtötilanteesta seuraavasti: sakubitriili/valsartaani: kohentunut 35,5 %:lla, ei muutosta 48,0 %:lla, huonontunut 16,5 %:lla potilaista; enalapriili: kohentunut 34,8 %:lla, ei muutosta 47,5 %:lla, huonontunut 17,7 %:lla potilaista. NT-proBNP-pitoisuus pieneni huomattavasti lähtötilanteesta molemmissa hoitoryhmissä. NT-proBNP-pitoisuuden pienenemä Entrestolla oli suuruudeltaan samaa luokkaa kuin aikuisilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla PARADIGM-HF-tutkimuksessa. Koska sakubitriili/valsartaani-hoito paransi hoitotuloksia ja pienensi NT-proBNP-pitoisuuksia PARADIGM-HF-tutkimuksessa, katsottiin, että NT-proBNP-pitoisuuksien pieneminen sekä PANORAMA-HF-tutkimuksessa havaittu oireiden lievittyminen ja toimintakyvyn koheneminen lähtötilanteeseen verrattuna olivat kohtuullisia perusteita päätellä, että hoitoon liittyy kliinisiä hyötyjä sydämen vajaatoimintaa sairastaville pediatriisille potilaille. Alle 1-vuotiaita potilaita oli niin vähän, ettei sakubitriili/valsartaani-hoidon tehoa voitu arvioida tässä ikäryhmässä.

Taulukko 4 Hoitovaikutus ensisijaisen global rank -päätetapahtuman kohdalla PANORAMA-HF-tutkimuksessa

	Sakubitriili/valsartaani N = 187	Enalapriili N = 188	Hoitovaikutus
Ensisijainen global rank -päätetapahtuma	Suotuisan lopputuloksen todennäköisyys (%)*	Suotuisan lopputuloksen todennäköisyys (%)*	Kerroin** (95 %:n luottamusväli)
	52,4	47,6	0,907 (0,72–1,14)

*Suotuisan lopputuloksen todennäköisyys tai annetun hoidon Mann–Whitney-todennäköisyys arvioitiin voittojen prosenttiosuuden perusteella global rank -pistemäärän parivertailussa sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaneiden ja enalapriilihoitoa saaneiden potilaiden välillä (kukin suurempi pistemäärä laskettiin yhdeksi voitoksi ja kukin tasapistemäärä puolikkaaksi voitoksi).

**Mann–Whitney-kerroin laskettiin jakamalla enalapriilin arvioitu Mann–Whitney-todennäköisyys sakubitriili/valsartaani-valmisteen arvioidulla Mann–Whitney-todennäköisyydellä, jolloin < 1:n kerroin on sakubitriili/valsartaani-valmisteelle suotuisa ja > 1:n kerroin enalapriilille suotuisa.

5.2 Farmakokinetiikka

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen sisältämän valsartaanin biologinen hyötyosuus on suurempi kuin muilla markkinoilla olevien tablettimuotoisilla valmisteilla: sakubitriili/valsartaani-valmisteen sisältämä 26 mg, 51 mg ja 103 mg valsartaania on vastaava kuin muilla tablettimuotoisilla markkinoilla olevilla valmisteilla, jotka sisältävät 40 mg, 80 mg ja 160 mg valsartaania.

Pediatriset potilaat

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla pediatrisilla potilailla ikäryhmissä 1 kk – < 1 v ja 1 v – < 18 v. Tutkimuksessa todettiin, että sakubitriili/valsartaani-valmisteen farmakokineettinen profiili on samankaltainen pediatrisilla ja aikuispotilailla.

Aikuiset

Imeytyminen

Suun kautta antamisen jälkeen sakubitriili/valsartaani hajoaa valsartaaniksi ja sen aihiolääkkeeksi sakubitriiliksi. Sakubitriili metaboloituu edelleen aktiiviseksi metaboliitiksi LBQ657:ksi. Valsartaani saavuttaa huippupitoisuutensa plasmassa 2 tunnin kuluttua, sakubitriili 1 tunnin kuluttua ja LBQ657 2 tunnin kuluttua. Sakubitriilin absoluuttisen oraalisen hyötyosuuden arvioidaan olevan yli 60 % ja valsartaanin 23 %.

Kun sakubitriili/valsartaani-valmistetta annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa, sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin kolmessa vuorokaudessa. Sakubitriili ja valsartaani eivät vakaassa tilassa akkumuloidu merkittävästi, mutta LBQ657 akkumuloiduu 1,6-kertaisesti. Valmisteen antaminen aterian yhteydessä ei vaikuta kliinisesti merkityksellisellä tavalla sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin systeemiin altistuksiin. Sakubitriili/valsartaani-valmiste voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (94–97 %). Kun verrattiin altistuksia plasmassa ja selkäydinnesteessä, todettiin, että LBQ657:n kyky läpäistä veri-aivoeste on vähäinen (0,28 %). Keskimääräinen valsartaanin näennäinen jakautumistilavuus oli 75 litraa ja sakubitriilin 103 litraa.

Biotransformaatio

Sakubitriili muuttuu karboksyyliesteriäsiin 1b:n ja 1c:n vaikutuksesta helposti LBQ657:ksi. LBQ657 ei metaboloituu edelleen merkittävästi. Valsartaanin metaboloituminen on hyvin vähäistä; vain noin 20 % annoksesta saadaan talteen metaboliitteina. Plasmasta on todettu valsartaanin hydroksyyli metaboliittia pieninä pitoisuuksina (< 10 %).

Sakubitriilin ja valsartaanin CYP450-entsyymivälitteinen metabolia on hyvin vähäistä, joten CYP450-entsyymeihin vaikuttavilla lääkevalmisteilla ei odoteta olevan vaikutusta farmakokinetiikkaan.

In vitro -metaboliatutkimukset osoittavat, että mahdollisuus CYP450-entsyymivälitteisille yhteisvaikutuksille on vähäinen, koska sakubitriili/valsartaani-valmiste metaboloituu rajoitetusti CYP450-entsyymien välityksellä. Sakubitriili/valsartaani-valmiste ei indusoi eikä inhiboi CYP450-entsyymejä.

Eliminaatio

Suun kautta antamisen jälkeen 52–68 % sakubitriilista (pääasiassa LBQ657:nä) ja noin 13 % valsartaanista ja sen metaboliiteista erittyy virtsaan; 37–48 % sakubitriilista (pääasiassa LBQ657:nä) ja 86 % valsartaanista ja sen metaboliiteista erittyy ulosteeseen.

Sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani poistuvat plasmasta niin, että sakubitriilin keskimääräinen eliminaatiopuoliintumisaika ($T_{1/2}$) on noin 1,43 tuntia, LBQ657:n 11,48 tuntia ja valsartaanin 9,90 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin farmakokinetiikka oli suunnilleen lineaarinen sakubitriili/valsartaani-valmisteen annosalueella, joka vaihteli annoksesta 24 mg sakubitriilia/26 mg valsartaania annokseen 97 mg sakubitriilia/103 mg valsartaania.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla munuaisten toiminnan ja systeemisen altistuksen välillä todettiin korrelaatio LBQ657:llä. Altistuminen LBQ657:lle keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla potilailla oli 1,4 kertaa suurempi ja altistuminen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla potilailla 2,2 kertaa suurempi kuin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), suurin PARADIGM-HF-tutkimukseen osallistunut potilasryhmä. Altistuminen valsartaanille oli samankaltainen potilailla, joilla oli keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa kuin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta. Dialyysihoitoa saavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. LBQ657 ja valsartaani sitoutuvat kuitenkin voimakkaasti plasman proteiineihin eivätkä siten todennäköisesti poistu tehokkaasti dialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Samankaltaisiin terveisiin tutkittaviin verrattuna lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sakubitriilialtistus suureni 1,5-kertaiseksi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 3,4-kertaiseksi. Vastaavat LBQ657-altistukset suurenivat 1,5- ja 1,9-kertaisiksi ja valsartaanialtistukset 1,2- ja 2,1-kertaisiksi. Terveisiin kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna LBQ657:n vapaiden pitoisuuksien aiheuttama altistus suureni kuitenkin 1,47-kertaisesti potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja 3,08-kertaisesti potilailla, joilla oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Valsartaanin vapaiden pitoisuuksien aiheuttamat altistukset suurenivat vastaavasti 1,09-kertaisesti ja 2,20-kertaisesti. Sakubitriili/valsartaani-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa, sappikirroosia tai kolestaasia sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Sukupuolen vaikutus

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen (sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin) farmakokinetiikka on samanlainen mies- ja naispuolisilla tutkittavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset (sakubitriili/valsartaani-valmistetta ja/tai sen komponentteja sakubitriilia tai valsartaania sisältävät tutkimukset mukaan lukien) eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyys, lisääntyminen ja kehitys

Sakubitriili/valsartaani-hoito organogeneesin aikana lisäsi rottien alkio/sikiökuolleisuutta vähintään 49 mg sakubitriilia/51 mg valsartaania/kg sisältävällä vuorokausiannoksella ($\leq 0,72$ -kertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen [MRHD] nähden AUC-arvosta laskettuna) ja kaneilla vähintään 4,9 mg sakubitriilia/5,1 mg valsartaania/kg sisältävällä vuorokausiannoksella (2-kertainen MRHD-annokseen nähden valsartaanin AUC-arvosta laskettuna ja 0,03-kertainen LBQ657:n AUC-arvosta laskettuna). Sikiökauden hydrokefalian pienen ilmaantuvuuden perusteella valmiste on teratogeeninen. Teratogeenisuus liittyy emolle toksisiin annoksiin, mikä todettiin kaneilla vähintään 4,9 mg sakubitriilia/5,1 mg valsartaania/kg sisältävällä sakubitriili/valsartaani-annoksella vuorokaudessa. Kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia (pääosin kardiomegaliaa) havaittiin kanisikiöillä annostasoilla, jotka eivät olleet emolle toksisia (1,46 mg sakubitriili/1,54 mg valsartaani/kg/vrk). Kaneilla todettiin myös kahden luustoon liittyvän muutoksen lievää lisääntymistä sikiöillä (sikiöaikainen rintalastan kehityshäiriö, rintalastan kaksiosainen luutumisen), kun emoilta annettiin sakubitriili/valsartaani-valmistetta annoksella 4,9 mg sakubitriilia/5,1 mg valsartaania/kg/vrk. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen haitalliset vaikutukset alkioon ja sikiöön johtuvat ATR:n salpaajavaikutuksista (ks. kohta 4.6).

Organogeneesin aikana sakubitriilihoito aiheutti alkio- ja sikiökuolemia ja alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta (alentuneita sikiöiden painoja ja luuston epämuodostumia) kaneilla annoksilla, joihin liittyi emotoksisuutta (500 mg/kg/vrk; LBQ657:n AUC-arvon perusteella 5,7-kertainen MRHD-annokseen nähden). Lievää yleistä luutumisen hidastumista todettiin annoksilla > 50 mg/kg/vrk. Tätä löydöstä ei pidetä haitallisena. Näyttöä alkio- tai sikiötoksisuudesta tai teratogeenisuudesta ei todettu sakubitriili saaneilla rotilla. Sakubitriilin annos, joka ei aiheuta haittavaikutuksia (NOAEL) alkioille tai sikiöille, oli vähintään 750 mg/kg/vrk rotilla ja 200 mg/kg/vrk kaneilla (LBQ657:n AUC-arvon perusteella 2,2-kertainen MRHD-annokseen nähden).

Rottien pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneet tutkimukset, jotka tehtiin sakubitriilillä suurina annoksina, jotka olivat korkeintaan 750 mg/kg vuorokaudessa (2,2-kertaiset MRHD-annokseen nähden AUC-arvosta laskettuna), ja valsartaanilla annoksina, jotka olivat korkeintaan 600 mg/kg vuorokaudessa (0,86-kertaiset MRHD-annokseen nähden AUC-arvosta laskettuna), osoittavat että sakubitriili/valsartaani-hoito organogeneesin, tiineyden ja imetyksen aikana saattaa vaikuttaa poikasten kehitykseen ja selviytymiseen.

Muut prekliiniset löydökset

Sakubitriili/valsartaani

Sakubitriili/valsartaani-valmisteiden vaikutuksia selkäydinnesteen ja aivokudoksen beeta-amyloidipitoisuuksiin arvioitiin nuorilla (2–4-vuotiailla) cynomolgus-apinoilla, jotka saivat sakubitriili/valsartaani-valmistetta (24 mg sakubitriiliä/26 mg valsartaania/kg vuorokaudessa) kahden viikon ajan. Tässä tutkimuksessa cynomolgus-apinoiden selkäydinnesteen beeta-amyloidipuhdistuma väheni, mikä samalla suurensi selkäydinnesteen A β 1-40-, A β 1-42- ja A β 1-38-pitoisuuksia. Aivojen A β -pitoisuuksissa ei havaittu vastaavaa suurenemista. Kahden viikon pituisessa tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ihmisillä ei havaittu selkäydinnesteen A β 1-40- tai A β 1-42-pitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 5.1). Toksikologisessa tutkimuksessa cynomolgus-apinoilla, jotka saivat sakubitriili/valsartaani-valmistetta 146 mg sakubitriiliä/154 mg valsartaania/kg vuorokaudessa 39 viikon ajan, näyttöä ei saatu amyloidiplakeista aivoissa. Tässä tutkimuksessa amyloidin määrää ei kuitenkaan mitattu kvantitatiivisesti.

Sakubitriili

Sakubitriilillä hoidetuilla nuorilla rotilla (7–70 päivää syntymän jälkeen) todettiin iänmukaisen luumassan kehittymisen ja luiden pidentymisen vähentymistä, kun AUC-altistus sakubitriilin aktiiviselle metaboliitille LBQ657:lle oli noin kaksinkertainen verrattuna sakubitriili/valsartaani-valmisteiden pediatriiseen kliiniseen annokseen 3,1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Näiden löydösten syntymekanismia nuorissa rotissa ei tunneta, minkä vuoksi myöskään niiden merkitys pediatrialle ihmispotilaille ei ole tiedossa. Aikuisilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vain vähäinen ohimenevä luun mineraalitiheyttä vähentävä vaikutus, mutta ei vaikutusta muihin luun kasvuun vaikuttaviin parametreihin, mikä viittaa siihen, että sakubitriilillä ei normaalitilanteessa ole merkityksellistä vaikutusta aikuisten potilaiden luustoon. Sakubitriilin lievää ohimenevää häiritsevää vaikutusta aikuisten murtumien parantumisen varhaisvaiheessa ei kuitenkaan voida sulkea pois. Pediatria potilaita koskevat kliiniset tiedot (PANORAMA-HF-tutkimuksesta) eivät sisältäneet näyttöä siitä, että sakubitriili/valsartaani-valmisteella olisi vaikutusta painoon, pituuteen, päänympärykseen tai luunmurtumien yleisyyteen. Tutkimuksessa ei mitattu luuntiheyttä. Pediatria potilaita koskevaa pitkäaikaisnäyttöä (luun) kasvusta ja murtumien lukumääristä ei kuitenkaan ole saatavilla.

Valsartaani

Valsartaanilla hoidetuilla nuorilla rotilla (7–70 päivää syntymän jälkeen), jopa 1 mg/kg/vrk annokset aiheuttivat pysyviä korjautumattomia muutoksia munuaisissa, kuten munuaistiehyeen sairautta (johon joskus liittyi munuaistiehyeen epiteelin kuoliota) ja munuaisaltaan laajentumaa. Nämä munuaismuutokset ovat odotettavissa olevia angiotensiinikonvertaasin ja angiotensiini II -reseptorin tyypin 1 salpaajien liioiteltuja farmakologisia vaikutuksia rotilla, joita on hoidettu ensimmäisten 13 elinpäivän aikana. Tämä ajanjakso vastaa ihmisen raskauden 36. viikkoa, joka voi joskus pidentyä jopa 44 viikkoon hedelmöitymisestä. Munuaistoiminnan kypsymistä tapahtuu ihmisellä koko ensimmäisen elinvuoden ajan. Löydösten kliinistä merkitystä alle 1 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille ei siten voida poissulkea. Prekliiniset tiedot eivät kuitenkaan viittaa turvallisuusriskiin yli 1-vuotiailla pediatriisilla potilailla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rakeiden ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki

Kalvopäällyste

Butyloitu metakrylaattikopolymeeri, emäksinen
Talkki
Steariinihappo
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori

Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavat kapselit

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)

Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavat kapselit

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka
Propyleeniglykoli
Punainen rautaoksidi (E172)
Ammoniakki (väkevä)
Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PA/Alu/PVC-läpipainopakkaukset

Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavat kapselit

Pakkauskoko: 60 kapselia

Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavat kapselit

Pakkauskoko: 60 kapselia

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttö pediatriisille potilaille

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava avaamaan kapselit varoen, jottei kapselin sisältö pääse putoamaan tai leviämään. On suositeltavaa pidellä kapselia pystyasennossa siten, että värillinen kansiosa osoittaa ylöspäin, ja vetää kansiosa irti runko-osasta.

Kapselin sisältö ripotellaan 1–2 teelusikalliseen pehmeää ruokaa, joka on laitettu pieneen astiaan.

Rakeet sisältävä ruoka on syötävä välittömästi.

Tyhjät kapselin kuoret on hävitettävä välittömästi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavat kapselit

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavat kapselit

EU/1/15/1058/024

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Kalvopäällysteiset tabletit

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

Rakeet, avattavat kapselit

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanja

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 24 mg/26 mg:n tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/001	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/008	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/009	20 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/010	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/018	196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit, lyhennetty muoto hyväksytään, jos se on teknisten syiden takia tarpeen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 24 mg/26 mg:n tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 196 (seitsemän 28 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/017 196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit, lyhennetty muoto hyväksytään, jos se on teknisten syiden takia tarpeen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 24 mg/26 mg:n tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/017 196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit, lyhennetty muoto hyväksytään, jos se on teknisten syiden takia tarpeen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 24 mg/26 mg tabletit
sakubtriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriliili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 49 mg/51 mg:n tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriliilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriliin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/002	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/003	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/011	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/012	20 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/019	168 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/020	196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit, lyhennetty muoto hyväksytään, jos se on teknisten syiden takia tarpeen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 49 mg/51 mg:n tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

Monipakkaus: 196 (seitsemän 28 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/004	168 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 56 tabletin pakkausta)
EU/1/15/1058/013	196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit, lyhennetty muoto hyväksytään, jos se on teknisten syiden takia tarpeen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriliili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 49 mg/51 mg:n tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriliilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriliilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

56 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/004	168 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 56 tabletin pakkausta)
EU/1/15/1058/013	196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit, lyhennetty muoto hyväksytään, jos se on teknisten syiden takia tarpeen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 49 mg/51 mg tabletit
sakubtriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 97 mg/103 mg:n tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/005	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/006	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/014	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/015	20 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/021	168 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/022	196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit, lyhennetty muoto hyväksytään, jos se on teknisten syiden takia tarpeen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 97 mg/103 mg:n tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

Monipakkaus: 196 (seitsemän 28 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/007	168 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 56 tabletin pakkausta)
EU/1/15/1058/016	196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit, lyhennetty muoto hyväksytään, jos se on teknisten syiden takia tarpeen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 97mg/103 mg:n tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen
56 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/007	168 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 56 tabletin pakkausta)
EU/1/15/1058/016	196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit, lyhennetty muoto hyväksytään, jos se on teknisten syiden takia tarpeen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 97 mg/103 mg tabletit
sakubtriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavat kapselit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yhdessä kapselissa on 4 rietta vastaten 6,1 mg sakubitriilia ja 6,4 mg valsartaania (sakubitriili-valsartaaninatriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet, avattavat kapselit

60 kapselia, joista jokainen sisältää 4 rietta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Avaa kapseli ja ripottele rakeet ruokaan.
Kapseleita ei saa niellä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/023 60 kapselia, joista jokainen sisältää 4 rietta

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Entresto 6 mg/6 mg rakeet

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 6 mg/6 mg rakeet kapselissa
sakubtriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kapseleita ei saa niellä.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavat kapselit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yhdessä kapselissa on 10 rietta vastaten 15,18 mg sakubitriilia ja 16,07 mg valsartaania (sakubitriili-valsartaaninatriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet, avattavat kapselit

60 kapselia, joista jokainen sisältää 10 rietta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Avaa kapseli ja ripottele rakeet ruokaan.
Kapseleita ei saa niellä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/024 60 kapselia, joista jokainen sisältää 10 rietta

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Entresto 15 mg/16 mg rakeet

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 15 mg/16 mg rakeet kapselissa
sakubtriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kapseleita ei saa niellä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubtriili ja valsartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Entresto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Entresto-valmistetta
3. Miten Entresto-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Entresto-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Entresto on ja mihin sitä käytetään

Entresto on sydänlääke, joka sisältää angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjän. Lääkevalmiste hajoaa kahdeksi eri vaikuttavaksi aineeksi, sakubtriiliksi ja valsartaaniksi.

Entresto-valmistetta käytetään tietyn tyyppisen pitkäaikaisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon aikuisille ja vähintään yhden vuoden ikäisille lapsille ja nuorille.

Tämäntyyppistä sydämen vajaatoimintaa ilmenee, kun sydän on heikko eikä jaksa pumpata riittävästi verta keuhkoihin ja muualle elimistöön. Sydämen vajaatoiminnan yleisimpiä oireita ovat hengästyminen, uupumus, väsymys ja nilkkojen turvotus.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Entresto-valmistetta

Älä ota Entresto-valmistetta:

- jos olet allerginen sakubitriilille, valsartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjäksi kutsuttua toisentyypistä valmistetta (esimerkiksi enalapriilia, lisinopriiliä tai ramipriilia), jota käytetään korkean verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Jos olet käyttänyt ACE:n estäjää, odota 36 tuntia viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat Entresto-valmisteen käytön (ks. Muut lääkevalmisteet ja Entresto).
- jos sinulle on joskus kehittynyt angioedeemaksi kutsuttu reaktio (nopea ihonalainen turvotus esimerkiksi kasvojen, kurkun, käsien ja jalkojen alueella, mikä voi olla hengenvaarallista, jos kurkun turvotus tukkii hengitysteitä) ACE:n estäjän tai angiotensiinireseptorin (ATR:n) salpaajan (kuten valsartaani, telmisartaani tai irbesartaani) käytön yhteydessä.
- jos sinulla on aiemmin ollut perinnöllinen angioedeema tai angioedeema, jonka syytä ei tiedetä (idiopaattinen angioedeema).
- jos sinulla on diabetes tai heikentynyt munuaisten toiminta ja sinua hoidetaan aliskireeniä sisältävällä verenpainetta laskevalla lääkkeellä (ks. Muut lääkevalmisteet ja Entresto).
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos raskautesi on jatkunut yli 3 kuukauden ajan (ks. Raskaus ja imetys).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä käytä Entresto-valmistetta, ja käänny lääkärin puoleen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin tai kun otat Entresto-valmistetta:

- jos sinua hoidetaan ATR:n salpaajalla tai aliskireenilla (ks. Älä ota Entresto-valmistetta).
- jos sinulla on joskus ollut angioedeema (ks. Älä ota Entresto-valmistetta ja kohta 4. Mahdolliset hättäväikutukset).
- jos sinulla on matala verenpaine tai käytät jotakin muuta verenpainetta alentavaa lääkettä (esimerkiksi lääkettä, joka lisää virtsan eritystä (diureettia)) tai sinulla ilmenee oksentelua tai ripulia; etenkin, jos olet vähintään 65-vuotias tai jos sinulla on jokin munuaissairaus ja alhainen verenpaine.
- jos sinulla on munuaissairaus.
- jos sinulla on nestehukka.
- jos munuaisvaltimosi on ahtautunut.
- jos sinulla on jokin maksasairaus.
- jos koet hallusinaatioita, vainoharhaisuutta tai muutoksia unirytmissä, kun otat Entresto-valmistetta.
- jos sinulla on hyperkalemia (suuri kaliumpitoisuus veressä).
- jos sinulla on NYHA IV -luokkaan kuuluva sydämen vajaatoiminta (et pysty harjoittamaan mitään liikuntaa ilman epämukavuutta ja voit saada oireita, vaikka lepää).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin otat Entresto-valmistetta.

Lääkäri saattaa seurata veresi kalium- ja natriumpitoisuutta säännöllisin välein Entresto-hoitosi aikana. Lisäksi lääkäri saattaa tarkistaa verenpaineesi hoidon alussa ja annosta suurennettaessa.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 1-vuotiaille lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä. Vähintään 1-vuotiaille, alle 40 kg painaville lapsille tämä lääke annetaan rakeina (tablettien sijaan).

Muut lääkevalmisteet ja Entresto

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Saattaa olla tarpeen muuttaa annosta, ryhtyä muihin varotoimiin tai jopa lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä on erityisen tärkeää, kun kyseessä ovat seuraavat lääkkeet:

- ACE:n estäjät. Älä käytä Entresto-valmistetta ACE:n estäjien kanssa. Jos olet käyttänyt ACE:n estäjää, odota 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat Entresto-valmisteen käytön (ks. Älä ota Entresto-valmistetta). Jos lopetat Entresto-valmisteen käytön, odota 36 tuntia Entresto-valmisteen viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat ACE:n estäjän käytön.
- muut sydämen vajaatoiminnan hoitoon tai verenpaineen alentamiseen käytettävät lääkkeet, kuten ATR:n salpaajat tai aliskireeni (ks. kohta Älä käytä Entresto-valmistetta)
- statiineiksi kutsutut lääkkeet, joita käytetään korkeiden kolesteroliarvojen pienentämiseen (esimerkiksi atorvastatiini)
- sildenafili, tadalafili, vardenafiili tai avanafiili, jotka ovat erektiohäiriön tai keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- lääkkeet, jotka lisäävät kaliumin määrää veressä, kuten kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini
- kipulääkkeet, joita kutsutaan ei-steroidaaliseksi tulehduskipulääkkeeksi (NSAID-lääkkeeksi) tai selektiiviseksi syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjiksi. Jos käytät tällaista lääkettä, lääkäri saattaa haluta tarkistaa munuaistesi toiminnan, kun hoito aloitetaan tai sitä muutetaan (ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).
- litium, joka on tiettyntyyppisten psyykkisten sairauksien hoitoon käytettävä lääke
- furosemiidi, joka on diureettien ryhmään kuuluva lääke, jota käytetään suurentamaan virtsan määrää.
- nitroglyseriini, jota käytetään raskausrintakivun hoitoon
- tiettyntyyppiset (rifamysiiniryhmään kuuluvat) antibiootit, siklosporiini (jota käytetään siirrettyjen elinten hylkimisreaktion ehkäisemiseen) tai viruslääkkeet, kuten ritonaviiri (jota käytetään HIV-infektion ja AIDS:n hoitoon)
- metformiini, joka on diabeteslääke.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin otat Entresto-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Entresto-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Entresto-valmisteen sijasta.

Entresto-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Entresto-valmisteen käyttöä ei suositella rintaruokinnan aikana. Kerro lääkärille, jos imetät tai olet aloittamassa rintaruokinnan.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Varmista, että tiedät, miten Entresto vaikuttaa sinuun, ennen kuin ajat autoa, käytät työkaluja tai koneita tai teet jotakin muuta keskittymistä vaativaa. Jos sinua huimaa tai tunnet olosi erittäin väsyneeksi käyttäessäsi tätä lääkettä, älä aja tai pyöräile äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Entresto sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 97 mg/103 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Entresto-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuiset

Tavallinen aloitusannos on yksi 24 mg/26 mg tai 49 mg/51 mg tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa (yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla). Lääkäri päättää tarkan aloitusannoksesi sen perusteella, mitä lääkkeitä olet käyttänyt aiemmin ja mikä on verenpaineesi. Lääkäri muuttaa annostusta 2–4 viikon välein hoitovasteesi mukaan, kunnes löytää sinulle parhaan annoksen.

Tavallinen suositeltu tavoiteannos on 97 mg/103 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla).

Lapset ja nuoret (vähintään 1-vuotiaat)

Lääkäri päättää aloitusannoksen mm. painon ja aiemmin käytettyjen lääkkeiden perusteella. Lääkäri muuttaa annostusta 2–4 viikon välein, kunnes sopivin annos on löytynyt.

Entresto otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa (yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla).

Entresto kalvopäällysteisiä tabletteja ei ole tarkoitettu lapsille, jotka painavat alle 40 kg. Heille on saatavilla Entresto rakeita.

Entresto-valmistetta käyttävien potilaiden verenpaine voi laskea liian alhaiseksi (huimaus, pyörtyys), heidän kaliumpitoisuutensa seerumissa voi nousta liian korkeaksi (minkä lääkäri havaitsee verikokeiden avulla) tai heidän munuaistensa toiminta saattaa heikentyä. Jos näin käy, lääkäri saattaa pienentää jonkin toisen käyttämäsi lääkkeen annostusta, tilapäisesti pienentää Entresto-annosta tai lopettaa Entresto-hoidon kokonaan.

Niele tabletti vesilasillisen kanssa. Entresto voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tablettien jakamista tai murskaamista ei suositella.

Jos otat enemmän Entresto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos olet vahingossa ottanut liian monta Entresto-tablettia tai joku toinen on ottanut tabletteja. Kerro lääkärille mahdollisimman pian ja mene makuulle, jos tunnet voimakasta huimausta ja/tai tunnet pyörtyväsi.

Jos unohdat ottaa Entresto-valmistetta

Lääke kannattaa ottaa joka päivä samaan aikaan. Jos kuitenkin unohdat ottaa annoksen, ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Entresto-valmisteen käytön

Entresto-hoidon lopettaminen voi pahentaa sairauttasi. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

- Lopeta Entresto-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi hoitoon, jos havaitset kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoamista, mikä saattaa aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia. Ne saattavat olla merkkejä angioedeemasta (melko harvinainen haittavaikutus, joka voi ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta).

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin alla luetelluista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi.

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- matala verenpaine, joka voi aiheuttaa huimausta ja huteraa oloa (hypotensio)
- veren suuri kaliumpitoisuus, näkyy verikokeessa (hyperkalemia)
- heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten vajaatoiminta).

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- yskä
- heitehuimaus
- ripuli
- vähentynyt punasolujen määrä, näkyy verikokeessa (anemia)
- väsymys (uupumus)
- (akuutti) munuaisten kyvyttömyys toimia kunnolla (munuaisten vajaatoiminta)
- veren pieni kaliumpitoisuus, näkyy verikokeessa (hypokalemia)
- päänsärky
- pyörtyminen
- heikkous (astenia)
- pahoinvointi
- matala verenpaine (huimaus, pyöritys) istuma-asennosta tai makuuasennosta seisomaan noustessa
- mahatulehdus (mahakipu, pahoinvointi)
- pyöräyttävä tunne (huimaus)
- matala veren sokeriarvo, näkyy verikokeessa (hypoglykemia).

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- allerginen reaktio, johon liittyy ihottumaa ja kutinaa (yliherkkyys)
- heitehuimaus istuma-asennosta seisomaan noustessa (asentohuimaus)
- veren pieni natriumpitoisuus, näkyy verikokeessa (hyponatremia).

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- näkö-, kuulo- tai tuntoharhat (hallusinaatiot)
- muutokset unirytmissä (unihäiriö).

Hyvin harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)

- vainoharhaisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Entresto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai näyttää siltä, että siihen on kajottu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Entresto sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat sakubitriili ja valsartaani.
 - Yksi 24 mg/26 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).
 - Yksi 49 mg/51 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).
 - Yksi 97 mg/103 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).
- Muut tabletin ytimen aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa, krospovidoni, magnesiumstearaatti, talkki ja kolloidinen vedetön piidioksidi (ks. kohdan 2 lopusta ”Entresto sisältää natriumia”).
- 24 mg/26 mg:n ja 97 mg/103 mg:n tabletin päällyste sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia (E171), makrogoli 4000:ta, talkkia, punaista rautaoksidia (E172) ja mustaa rautaoksidia (E172).
- 49 mg/51 mg:n tabletin päällyste sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia (E171), makrogoli 4000:ta, talkkia, punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetinvalkoisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "LZ". Tabletti on kooltaan suunnilleen 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "L1". Tabletti on kooltaan suunnilleen 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "L11". Tabletti on kooltaan suunnilleen 15,1 mm x 6,0 mm.

Tabletit ovat saatavana pakkauksissa, joissa on 14, 20, 28, 56, 168 tai 196 tablettia ja monipakkauksessa sisältäen seitsemän 28 tabletin pakkausta. 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg tabletit ovat saatavilla myös monipakkauksessa, jotka sisältävät kolme 56 tabletin pakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDA VA
Trimlini 2D
Lendava 9220
Slovenia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavat kapselit
Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavat kapselit
sakubitriili ja valsartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat / lapsesi aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle/lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia / lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Entresto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat / lapsesi ottaa Entresto-valmistetta
3. Miten Entresto-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Entresto-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Entresto on ja mihin sitä käytetään

Entresto on sydänlääke, joka sisältää angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjän. Lääkevalmiste hajoo kahdeksi eri vaikuttavaksi aineeksi, sakubitriiliksi ja valsartaaniksi.

Entresto-valmistetta käytetään tietyn tyyppisen pitkäaikaisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon vähintään yhden vuoden ikäisille lapsille ja nuorille.

Tämäntyyppistä sydämen vajaatoimintaa ilmenee, kun sydän on heikko eikä jaksa pumpata riittävästi verta keuhkoihin ja muualle elimistöön. Sydämen vajaatoiminnan yleisimpiä oireita ovat hengästyminen, uupumus, väsymys ja nilkkojen turvotus.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat / lapsesi ottaa Entresto-valmistetta

Älä ota Entresto-valmistetta:

- jos olet allerginen / lapsesi on allerginen sakubitriilille, valsartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät / lapsesi käyttää angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjäksi kutsuttua toisentyypistä valmistetta (esimerkiksi enalapriilia, lisinopriilia tai ramipriilia), jota käytetään korkean verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Jos olet käyttänyt ACE:n estäjää, odota 36 tuntia viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat Entresto-valmisteen käytön (ks. Muut lääkevalmisteet ja Entresto).
- jos sinulle/lapsellesi on joskus kehittynyt angioedeemaksi kutsuttu reaktio (nopea ihonalainen turvotus esimerkiksi kasvojen, kurkun, käsien ja jalkojen alueella, mikä voi olla hengenvaarallista, jos kurkun turvotus tukkii hengitysteitä) ACE:n estäjän tai angiotensiinireseptorin (ATR:n) salpaajan (kuten valsartaani, telmisartaani tai irbesartaani) käytön yhteydessä.
- jos sinulla/lapsellasi on aiemmin ollut perinnöllinen angioedeema tai angioedeema, jonka syytä ei tiedetä (idiopaattinen angioedeema).
- jos sinulla/lapsellasi on diabetes tai heikentynyt munuaisten toiminta ja sinua/häntä hoidetaan aliskireeniä sisältävällä verenpainetta laskevalla lääkkeellä (ks. Muut lääkevalmisteet ja Entresto).
- jos sinulla/lapsellasi on vaikea maksasairaus.
- jos raskautesi / lapsesi raskaus on jatkunut yli 3 kuukauden ajan (ks. Raskaus ja imetys).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä käytä Entresto-valmistetta, ja käännä lääkärin puoleen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin tai kun otat Entresto-valmistetta:

- jos sinua/lastasi hoidetaan ATR:n salpaajalla tai aliskireenilla (ks. Älä ota Entresto-valmistetta).
- jos sinulla/lapsellasi on joskus ollut angioedeema (ks. Älä ota Entresto-valmistetta ja kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).
- jos sinulla/lapsellasi on matala verenpaine tai käytät / lapsesi käyttää jotakin muuta verenpainetta alentavaa lääkettä (esimerkiksi lääkettä, joka lisää virtsan eritystä (diureettia)) tai sinulla/lapsellasi ilmenee oksentelua tai ripulia; etenkin, jos olet vähintään 65-vuotias tai jos sinulla/lapsellasi on jokin munuaissairaus ja alhainen verenpaine.
- jos sinulla/lapsellasi on munuaissairaus.
- jos sinulla/lapsellasi on nestehukka.
- jos sinun/lapsesi munuaisvaltimo on ahtautunut.
- jos sinulla/lapsellasi on jokin maksasairaus.
- jos koet / lapsesi kokee hallusinaatioita, vainoharhaisuutta tai muutoksia unirytmissä, kun otat Entresto-valmistetta.
- jos sinulla/lapsellasi on hyperkalemia (suuri kaliumpitoisuus veressä).
- jos sinulla/lapsellasi on NYHA IV -luokkaan kuuluva sydämen vajaatoiminta (et pysty harjoittamaan mitään liikuntaa ilman epämukavuutta ja voit saada oireita, vaikka lepäät).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin otat Entresto-valmistetta.

Lääkäri saattaa seurata veresi kalium- ja natriumpitoisuutta säännöllisin välein Entresto-hoitosi aikana. Lisäksi lääkäri saattaa tarkistaa verenpaineesi hoidon alussa ja annosta suurennettaessa.

Lapset (alle 1-vuotiaat)

Käyttöä alle 1-vuotiaille lapsille ei suositella. Käytöstä tässä ikäryhmässä on vain vähän kokemusta. Yli 40 kg painaville lapsille on saatavilla Entresto kalvopäällysteiset tabletit.

Muut lääkevalmisteet ja Entresto

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä (tai jos lapsesi ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä). Saattaa olla tarpeen muuttaa annosta, ryhtyä muihin varotoimiin tai jopa lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä on erityisen tärkeää, kun kyseessä ovat seuraavat lääkkeet:

- ACE:n estäjät. Älä käytä Entresto-valmistetta ACE:n estäjien kanssa. Jos olet käyttänyt ACE:n estäjää, odota 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat Entresto-valmisteen käytön (ks. Älä ota Entresto-valmistetta). Jos lopetat Entresto-valmisteen käytön, odota 36 tuntia Entresto-valmisteen viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat ACE:n estäjän käytön.
- muut sydämen vajaatoiminnan hoitoon tai verenpaineen alentamiseen käytettävät lääkkeet, kuten ATR:n salpaajat tai aliskireeni (ks. kohta Älä käytä Entresto-valmistetta)
- statiineiksi kutsutut lääkkeet, joita käytetään korkeiden kolesteroliarvojen pienentämiseen (esimerkiksi atorvastatiini)
- sildenafili, tadalafili, vardenafiili tai avanafiili, jotka ovat erektiohäiriön tai keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- lääkkeet, jotka lisäävät kaliumin määrää veressä, kuten kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini
- kipulääkkeet, joita kutsutaan ei-steroidaaliksi tulehduskipulääkkeiksi (NSAID-lääkkeiksi) tai selektiivisiksi syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjiksi. Jos käytät tällaista lääkettä, lääkäri saattaa haluta tarkistaa munuaistesi toiminnan, kun hoito aloitetaan tai sitä muutetaan (ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).
- litium, joka on tiettyntyyppisten psyykkisten sairauksien hoitoon käytettävä lääke
- furosemiidi, joka on diureettien ryhmään kuuluva lääke, jota käytetään suurentamaan virtsan määrää.
- nitroglyseriini, jota käytetään rasisusrintakivun hoitoon
- tiettyntyyppiset (rifamysiiniryhmään kuuluvat) antibiootit, siklosporiini (jota käytetään siirrettyjen elinten hylkimisreaktion ehkäisemiseen) tai viruslääkkeet, kuten ritonaviiri (jota käytetään HIV-infektion ja AIDS:n hoitoon)
- metformiini, joka on diabeteslääke.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin otat Entresto-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi / lapsesi olevan raskaana tai saatat / lapsesi saattaa tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Entresto-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Entresto-valmisteen sijasta.

Entresto-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapselle, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Entresto-valmisteen käyttöä ei suositella rintaruokinnan aikana. Kerro lääkärille, jos imetät tai olet aloittamassa rintaruokinnan.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Varmista, että tiedät, miten Entresto vaikuttaa sinuun, ennen kuin ajat autoa, käytät työkaluja tai koneita tai teet jotakin muuta keskittymistä vaativaa. Jos sinua huimaa tai tunnet olosi erittäin väsyneeksi käyttäessäsi tätä lääkettä, älä aja tai pyöräile äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Entresto sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 97 mg/103 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Entresto-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri päättää aloitusannoksen mm. painon ja aiemmin käytettyjen lääkkeiden perusteella. Lääkäri muuttaa annostusta 2–4 viikon välein, kunnes sopivin annos on löytynyt.

Entresto otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa (kerran aamulla ja kerran illalla).

Ks. käyttöohjeista, miten Entresto rakeet valmistellaan ottoa varten ja otetaan.

Entresto-valmistetta käyttävien potilaiden verenpaine voi laskea liian alhaiseksi (huimaus, pyörrytys), heidän kaliumpitoisuutensa seerumissa voi nousta liian korkeaksi (minkä lääkäri havaitsee verikokeiden avulla) tai heidän munuaistensa toiminta saattaa heikentyä. Jos näin käy, lääkäri saattaa pienentää jonkin toisen käyttämäsi / lapsesi käyttämän lääkkeen annostusta, tilapäisesti pienentää Entresto-annosta tai lopettaa Entresto-hoidon kokonaan.

Jos otat enemmän Entresto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos olet vahingossa ottanut / lapsesi on vahingossa ottanut liian paljon Entresto-rakeita tai joku toinen on ottanut rakeita. Kerro lääkärille mahdollisimman pian ja mene makuulle, jos tunnet /lapsesi tuntee voimakasta huimausta ja/tai tunnet pyörtyväsi.

Jos unohdat / lapsesi unohtaa ottaa Entresto-valmistetta

Lääke kannattaa ottaa joka päivä samaan aikaan. Jos kuitenkin unohdat / lapsesi unohtaa ottaa annoksen, ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat / lapsesi lopettaa Entresto-valmisteen käytön

Entresto-hoidon lopettaminen voi pahentaa sairauttasi. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

- Lopeta Entresto-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi hoitoon, jos havaitset / lapsesi havaitsee kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoamista, mikä saattaa aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia. Ne saattavat olla merkkejä angiooedeemasta (melko harvinainen haittavaikutus, joka voi ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta).

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin alla luetelluista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi.

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- matala verenpaine, joka voi aiheuttaa huimausta ja huteraa oloa (hypotensio)
- veren suuri kaliumpitoisuus, näkyy verikokeessa (hyperkalemia)
- heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten vajaatoiminta).

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- yskä
- heitehuimaus
- ripuli
- vähentynyt punasolujen määrä, näkyy verikokeessa (anemia)
- väsymys (uupumus)
- (akuutti) munuaisten kyvyttömyys toimia kunnolla (munuaisten vajaatoiminta)
- veren pieni kaliumpitoisuus, näkyy verikokeessa (hypokalemia)
- päänsärky
- pyörtyminen
- heikkous (astenia)
- pahoinvointi
- matala verenpaine (huimaus, pyöritys) istuma-asennosta tai makuuasennosta seisomaan noustessa
- mahatulehdus (mahakipu, pahoinvointi)
- pyöräyttävä tunne (huimaus)
- matala veren sokeriarvo, näkyy verikokeessa (hypoglykemia).

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- allerginen reaktio, johon liittyy ihottumaa ja kutinaa (yliherkkyys)
- heitehuimaus istuma-asennosta seisomaan noustessa (asentohuimaus)
- veren pieni natriumpitoisuus, näkyy verikokeessa (hyponatremia)

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- näkö-, kuulo- tai tuntoharhat (hallusinaatiot)
- muutokset unirytmissä (unihäiriö).

Hyvin harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)

- vainoharhaisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset / lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Entresto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai näyttää siltä, että siihen on kajottu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Entresto sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat sakubitriili ja valsartaani.
 - Yhdessä Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavassa kapselissa (rakeet kapselissa) on neljä rautaa vastaten 6,1 mg sakubitriilia ja 6,4 mg valsartaania (sakubitriili-valsartaaninatriumsuolakompleksina).
 - Yhdessä Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavassa kapselissa (rakeet kapselissa) on kymmenen rautaa vastaten 15,18 mg sakubitriilia ja 16,07 mg valsartaania (sakubitriili-valsartaaninatriumsuolakompleksina).
- Rakeiden muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, hydroksiopropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi ja talkki.
- Kalvopäällysteen aineet ovat emäksinen butyloitu metakrylaattikopolymeeri, talkki, steariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti (ks. kohdan 2 lopusta ”Entresto sisältää natriumia”).
- Kapselin kuoren aineet ovat hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), rautaoksidi (keltainen) (E172) (vain Entresto 15 mg/16 mg) ja painomuste.
 - Painomusteen aineet ovat shellakka, propyleeniglykoli, rautaoksidi (punainen) (E172), ammoniakki (väkevä) ja kaliumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaukset

Entresto 6 mg/6 mg rakeet ovat väriltään valkoisia tai kellertäviä ja muodoltaan pyöreitä, ja niiden halkaisija on noin 2 mm. Rakeet on suljettu kapseliin. Kapselin kansiosa on valkoinen, ja siinä on punainen merkintä ”04”. Kapselin runko-osa on läpinäkyvä, ja siinä on punainen merkintä ”NVR”. Sekä kansi- että runko-osaan on painettu nuoli.

Entresto 15 mg/16 mg rakeet ovat väriltään valkoisia tai kellertäviä ja muodoltaan pyöreitä, ja niiden halkaisija on noin 2 mm. Rakeet on suljettu kapseliin. Kapselin kansiosa on keltainen, ja siinä on punainen merkintä ”10”. Kapselin runko-osa on läpinäkyvä, ja siinä on punainen merkintä ”NVR”. Sekä kansi- että runko-osaan on painettu nuoli.

Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavat kapselit ja Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavat kapselit toimitetaan 60 kapselin pakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Novartis Farmaceutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Ohjeet Entresto 6 mg/6 mg rakeet, avattavat kapselit ja Entresto 15 mg/16 mg rakeet, avattavat kapselit -valmisteiden ottoon

On tärkeää, että noudatat näitä ohjeita. Siten varmistat, että annat Entresto-rakeet lapsellesi oikealla tavalla. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja opettaa sinulle, miten Entresto-rakeet annetaan. Käänny heidän puoleensa, jos sinulla on kysyttävää.

Entresto-rakeet on suljettu kapselisiin, ja saatavilla on kahta vahvuutta: 6 mg/6 mg:n rakeet ja 15 mg/16 mg:n rakeet. Kapselit on pakattu läpipainopakkauksiin. Lapsellesi saatetaan määrätä jompaakumpaa tai kumpaakin vahvuutta hänen tarvitsemastaan annoksesta riippuen.

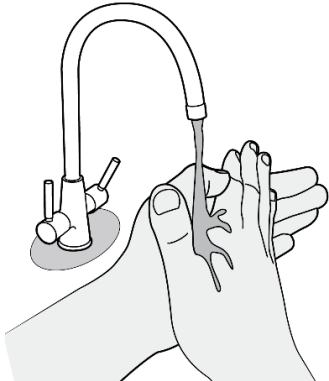
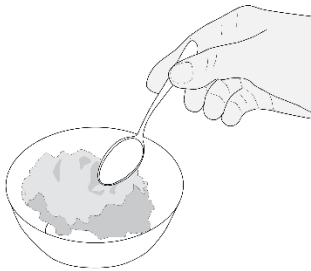
Vahvuudet erottaa toisistaan kapselin kansiosan värin ja kansiosaan painetun merkinnän perusteella.

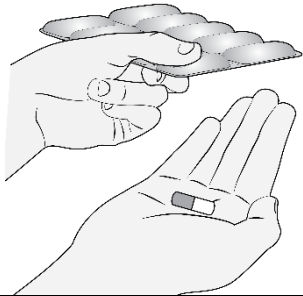
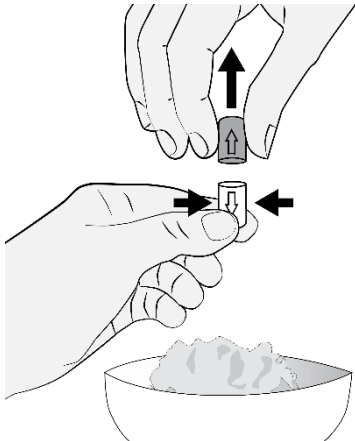
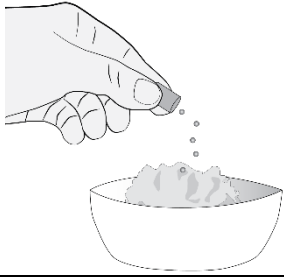

- 6 mg/6 mg:n rakeet sisältävän kapselin kansiosa on valkoinen, ja siihen on painettu numero 04.
- 15 mg/16 mg:n rakeet sisältävän kapselin kansiosa on keltainen, ja siihen on painettu numero 10.

Entresto-rakeet sisältävä kapseli on avattava ennen käyttöä.

Kapselia EI SAA niellä kokonaisena. Tyhjiä kapselin kuoria EI SAA niellä.

Jos käytät Entresto-rakeiden molempia vahvuuksia, varmista, että käytät kunkin vahvuuden kapselit oikean määrän lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan ohjeita noudattaen.

Vaihe 1	<ul style="list-style-type: none">• Pese ja kuivaa kädet.	
Vaihe 2	<ul style="list-style-type: none">• Aseta puhtaalle, tasaiselle alustalle seuraavat tarvikkeet:<ul style="list-style-type: none">○ Pieni kulho, kuppi tai lusikka, jossa on pieni määrä pehmeää ruokaa, josta lapsi pitää.○ Entresto-rakeiden kapselit sisältävä läpipainopakkaus (-pakkaukset).• Varmista, että esille otetut Entresto-rakeet ovat oikeaa vahvuutta (oikeita vahvuuksia).	

Vaihe 3	<ul style="list-style-type: none"> • Paina läpipainopakkausta (-pakkauksia) niin, että kapseli irtoaa / kapselit irtoavat. 	
Vaihe 4	<p>Avaa kapseli seuraavasti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pitele kapselia pystyasennossa (värillinen kansiosa ylöspäin) siten, että rakeet ovat kapselin alaosassa. • Pitele kapselia pehmeän ruoan yllä. • Purista kapselin keskiosaa varoen ja vedä hieman niin, että kapselin kansiosa ja runko-osa irtoavat toisistaan. Varo, ettet pudota kapselissa olevia rakeita. 	
Vaihe 5	<ul style="list-style-type: none"> • Kaada kaikki kapselissa olevat rakeet ruokaan. • Varmista, ettei kapseliin jää rakeita. <p>Toista vaiheet 4 ja 5, jos lääkärin määräämään annokseen tarvitaan useampi kuin yksi kapseli.</p>	
Vaihe 6	<p>Syötä rakeet sisältävä ruoka lapsellesi välittömästi. Varmista, että lapsi syö ruoan kokonaan.</p> <p>Varmista, ettei lapsi pureskele rakeita, sillä niiden maku voi muuttua.</p>	
Vaihe 7	Hävitä tyhjät kapselin kuoret.	