

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės
Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės
Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 24,3 mg sakubitrilo (*sacubitrilum*) ir 25,7 mg valsartano (*valsartanum*) (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 48,6 mg sakubitrilo (*sacubitrilum*) ir 51,4 mg valsartano (*valsartanum*) (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 97,2 mg sakubitrilo (*sacubitrilum*) ir 102,8 mg valsartano (*valsartanum*) (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai violetinės spalvos, ovali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė be vagelės, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „LZ“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltonos spalvos, ovali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė be vagelės, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L1“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rožinės spalvos, ovali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė be vagelės, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L11“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų širdies nepakankamumas

Entresto skirtas suaugusių pacientų simptominio lėtinio širdies nepakankamumo su sumažėjusia širdies išstūmimo frakcija gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų širdies nepakankamumas

Entresto skirtas vienerių metų ir vyresnių vaikų ir paauglių simptominio lėtinio širdies nepakankamumo su kairiojo skilvelio sistoline disfunkcija gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Bendrosios rekomendacijos

Entresto negalima skirti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi (ARB). Dėl galimos angioneurozinės edemos pasireiškimo rizikos, kai vaistinio preparato vartojama kartu su AKF inhibitoriumi, Entresto draudžiama pradėti vartoti bent 36 valandas po gydymo AKF inhibitoriumi nutraukimo (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Entresto sudėtyje esančio valsartano biologinis prieinamumas yra didesnis nei kitų rinkoje esančių tablečių sudėtyje esantis valsartanas (žr. 5.2 skyrių).

Jeigu pacientas praleidžia dozės vartojimą, kitą dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Suaugusiųjų širdies nepakankamumas

Rekomenduojama pradinė Entresto dozė yra po vieną 49 mg/51 mg tabletę du kartus per parą, išskyrus toliau aprašytas situacijas. Po 2-4 savaičių, dozę reikia didinti dvigubai iki tikslinės dozės po vieną 97 mg/103 mg tabletę du kartus per parą, atsižvelgiant į paciento toleravimą (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientui pasireiškia vaistinio preparato netoleravimo požymių (sistolinis kraujospūdis [SKS] tampa ≤ 95 mmHg, pasireiškia simptominė hipotenzija, hiperkalemija, sutrinka inkstų funkcija), rekomenduojama koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę, laikinai sumažinti Entresto dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

PARADIGM-HF tyrimo metu Entresto buvo paskirtas kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo širdies nepakankamumo, vietoje AKF inhibitoriaus ar kito ARB (žr. 5.1 skyrių). Patirties apie Entresto skyrimą pacientams, kurie iki tol nevartojo AKF inhibitorių ar ARB arba vartojo nedideles šių vaistinių preparatų dozes, yra nedaug, todėl šiems pacientams rekomenduojama skirti pradinę po 24 mg/26 mg du kartus per parą dozę ir lėtai ją didinti (dozę padvigubinti kas 3-4 savaites) (žr. skyrelį „TITRATION“ 5.1 skyriuje).

Gydymo negalima pradėti pacientams, kuriems kalio koncentracija serume yra $> 5,4$ mmol/l arba kuriems SKS yra < 100 mmHg (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems SKS yra nuo ≥ 100 mmHg iki 110 mmHg, reikia apsvarstyti pradinės po 24 mg/26 mg du kartus per parą dozės skyrimą.

Vaikų širdies nepakankamumas

1 lentelėje nurodyta vaikams rekomenduojama dozė. Rekomenduojamą dozę reikia vartoti per burną du kartus per parą. Dozę reikia didinti iki tikslinės dozės kas 2-4 savaites, priklausomai nuo to, kaip pacientas toleruoja gydymą.

Entresto plėvele dengtų tablečių netinka skirti vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg. Šiems pacientams gali būti skiriamos Entresto granulės.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės didinimas

Paciento svoris	Dozės, skiriamos du kartus per parą			
	Pusė pradinės dozės*	Pradinė dozė	Tarpinė dozė	Tikslinė dozė
Mažiau kaip 40 kg sveriantys vaikai	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Bent 40 kg, bet mažiau kaip 50 kg sveriantys vaikai	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Bent 50 kg sveriantys vaikai	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Pusę pradinės dozės rekomenduojama skirti pacientams, kurie nevartoja AKF inhibitorių ar ARB arba vartoja nedideles šių vaistinių preparatų dozes, pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 60 ml/min./1,73 m²), bei tiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. rekomendacijas ypatingoms populiacijoms).

[#] 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg ir 3,1 mg/kg dozės nurodo bendrąjį sakubitrilo ir valsartano kiekį, ir šią dozę reikia suvartoti skiriant granules.

Pacientams, kurie šiuo metu nevartoja AKF inhibitorių ar ARB arba vartoja nedideles šių vaistinių preparatų dozes, rekomenduojama pradėti skirti pusę pradinės dozės. Bent 40 kg, bet mažiau kaip 50 kg sveriantiems vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra po 0,8 mg/kg kūno svorio du kartus per parą (skiriama kaip granulės). Pradėjus gydymą, dozę reikia laipsniškai didinti iki standartinės pradinės dozės, vadovaujantis 1 lentelėje pateikiamomis rekomendacijomis, bei koreguoti kas 3-4 savaites.

Pavyzdžiui, vaikas, sveriantis 25 kg ir anksčiau nevartojęs AKF inhibitorių, turėtų pradėti nuo pusės standartinės pradinės dozės, kuri atitinka 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) du kartus per parą granulių pavidalu. Suapvalinus iki artimiausio pilnų kapsulių skaičiaus, tai atitinka 2 kapsules po 6 mg/6 mg sakubitrilo/valsartano du kartus per parą.

Gydymo negalima pradėti pacientams, kuriems kalio koncentracija serume yra > 5,3 mmol/l arba kuriems SKS yra < 5-ojo procentilio, nustatyto pagal paciento amžių. Jeigu pacientas prastai toleruoja vaistinių preparatų (SKS yra < 5-ojo procentilio, nustatyto pagal paciento amžių, pasireiškia simptominė hipotenzija, hiperkalemija ar inkstų funkcijos sutrikimas), rekomenduojama koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų skyrimą arba laikinai sumažinti Entresto dozę ar laikinai nutraukti jo vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vaistinio preparato dozę reikia nustatyti pagal senyvų pacientų inkstų funkciją.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas (aGFG 60-90 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG yra 30-60 ml/min./1,73 m²), reikia apsvarstyti pusės pradinės dozės skyrimą. Kadangi klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 m²), yra labai nedaug (žr. 5.1 skyrių), Entresto šiems pacientams reikia vartoti atsargiai ir rekomenduojama skirti pusę pradinės dozės. Bent 40 kg, bet mažiau kaip 50 kg sveriantiems vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra po 0,8 mg/kg kūno svorio du kartus per parą (skiriama kaip granulės). Pradėjus gydymą, dozę reikia didinti kas 2-4 savaites, vadovaujantis laipsniško dozės didinimo rekomendacijomis.

Neturima patirties apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga, todėl jiems Entresto skirti nerekomenduojama.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Entresto skiriant pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), dozės koreguoti nereikia.

Klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba kuriems aspartato transaminazės (AST) / alanino transaminazės (ALT) aktyvumo reikšmės yra daugiau kaip du kartus didesnės už viršutinę normos ribą, yra nedaug. Entresto šiems pacientams reikia vartoti atsargiai ir rekomenduojama skirti pusę pradinės dozės (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Bent 40 kg, bet mažiau kaip 50 kg sveriantiems vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra po 0,8 mg/kg kūno svorio du kartus per parą (skiriama kaip granulės). Pradėjus gydymą, dozę reikia didinti kas 2-4 savaites, vadovaujantis laipsniško dozės didinimo rekomendacijomis.

Entresto draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bilijinė cirozė ar cholestazė (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Entresto saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 1 metų vaikams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Entresto galima vartoti valgio metu ar nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Tabletes būtina nuryti užgeriant stikline vandens. Tablečių dalyti arba traiškyti nerekomenduojama.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Vartojimas kartu su AKF inhibitoriais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Entresto draudžiama skirti nepaėjus 36 valandoms po gydymo AKF inhibitoriumi nutraukimo.
- Anksčiau nustatyta angioneurozinė edema, kurios pasireiškimas buvo susijęs su ankstesniu AKF inhibitoriaus ar ARB vartojimu (žr. 4.4 skyrių).
- Paveldima ar idiopatinė angioneurozinė edema (žr. 4.4 skyrių).
- Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG < 60 ml/min./1,73 m²) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bilijinė cirozė ir cholestazė (žr. 4.2 skyrių).
- Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dviguba renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokada

- Draudžiama skirti sakubitrilo/valsartano derinį su AKF inhibitoriumi dėl padidėjusios angioneurozinės edemos pasireiškimo rizikos (žr. 4.3 skyrių). Sakubitrilo/valsartano draudžiama pradėti skirti bent 36 valandas po paskutiniosios AKF inhibitoriaus dozės vartojimo. Jeigu gydymas sakubitrilu/valsartanu nutraukiamas, AKF inhibitoriaus negalima paskirti bent 36 valandas po paskutiniosios sakubitrilo/valsartano dozės vartojimo (žr. 4.2, 4.3 ir 4.5 skyrius).
- Nerekomenduojama sakubitrilo/valsartano skirti kartu su tiesioginiais renino inhibitoriais, pavyzdžiui, aliskirenu (žr. 4.5 skyrių). Sakubitrilo/valsartano draudžiama skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ($\text{aGFG} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).
- Entresto sudėtyje yra valsartano, todėl jo negalima skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ARB (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Hipotenzija

Gydymo negalima pradėti tol, kol SKS suaugusiems pacientams netaps $\geq 100 \text{ mmHg}$ arba vaikams SKS netaps ≥ 5 -ojo procentilio, nustatyto pagal paciento amžių. Į tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems SKS buvo mažesnis už šias reikšmes (žr. 5.1 skyrių). Gauta pranešimų apie klinikinių tyrimų metu sakubitrilo/valsartano vartojusiems suaugusiems pacientams pasireiškusių simptominės hipotenzijos atvejus (žr. 4.8 skyrių), ypač ≥ 65 metų amžiaus pacientams, taip pat tiems, kurie sirgo inkstų liga arba kuriems buvo mažas SKS ($< 112 \text{ mmHg}$). Pradedant gydymą sakubitrilu/valsartanu arba titruojant jo dozę, reikia reguliariai matuoti kraujospūdį. Pasireiškus hipotenzijai rekomenduojama mažinti sakubitrilo/valsartano dozę arba laikinai nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu (žr. 4.2 skyrių). Reikia apsvarstyti kartu vartojamų diuretikų ar kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų dozės koregavimo bei kitokių hipotenzijos priežasčių (pvz., hipovolemijos) gydymo klausimą. Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tuomet, kai paciento organizme sumažėja skysčių tūris, pavyzdžiui, jam skiriamas gydymas diuretikais, maiste ribojamas druskos kiekis, jis viduriuoja ar vemia. Prieš pradedant skirti sakubitrilo/valsartano, reikia koreguoti natrio ir (arba) skysčių tūrio trūkumą organizme, tačiau būtina atidžiai įvertinti šių koregavimo priemonių naudą ir galimą hipervolemijos riziką.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Vertinant širdies nepakankamumu sergančių pacientų būklę visada reikia ištirti inkstų funkciją. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, yra didesnė hipotenzijos pasireiškimo rizika (žr. 4.2 skyrių). Klinikinės patirties apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis $\text{GFG} < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), yra labai nedaug, todėl šiems pacientams gali būti labai didelė hipotenzijos pasireiškimo rizika (žr. 4.2 skyrių). Neturima patirties apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga, todėl jiems sakubitrilo/valsartano skirti nerekomenduojama.

Inkstų funkcijos pablogėjimas

Sakubitrilo/valsartano vartojimas gali būti susijęs su inkstų funkcijos pablogėjimu. Šią riziką gali dar labiau didinti dehidratacija ar kartu vartojami nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU) (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kurių inkstų funkcija kliniškai reikšmingai susilpnėjusi, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę.

Hiperkalemija

Gydymo negalima pradėti, jeigu kalio koncentracija serume suaugusiems pacientams yra $> 5,4$ mmol/l arba vaikams yra $> 5,3$ mmol/l. Sakubitrilo/valsartano vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia hiperkalemijos pasireiškimo rizika, nors taip pat gali pasireikšti ir hipokalemija (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama tirti kalio koncentraciją serume, ypač tiems pacientams, kuriems nustatyta rizikos veiksnių, pavyzdžiui, inkstų funkcijos sutrikimas, cukrinis diabetas ar hipoadosteronizmas, arba kurių maiste yra didelis kalio kiekis, arba kurie vartoja mineralokortikoidų antagonistų (žr. 4.2 skyrių). Jeigu pasireiškia kliniškai reikšminga hiperkalemija, rekomenduojama koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę, laikinai sumažinti dozę ar laikinai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą. Jeigu kalio koncentracija serume yra $> 5,4$ mmol/l, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo klausimą.

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams pasireiškusių angioneurozinės edemos atvejus. Jeigu pasireiškų angioneurozinė edema, sakubitrilo/valsartano vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, skirti atitinkamą gydymą ir stebėti pacientų būklę, kol jų patiriami požymiai ar simptomai visiškai ir ilgam išnyks. Draudžiama vėl pradėti skirti vaistinio preparato. Tais atvejais, kai buvo patvirtintas angioneurozinės edemos pasireiškimas ir kai patinimas apėmė tik veidą bei lūpas, pacientai paprastai pasveikdavo neskyrus gydymo, tačiau antihistamininių vaistinių preparatų vartojimas gali būti naudingas palengvinant simptomus.

Angioneurozinė edema, pasireiškianti gerklų edema, gali lemti mirtį. Kai edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas ir gali sukelti kvėpavimo takų obstrukciją, reikia nedelsiant paskirti tinkamą gydymą, pvz., skirti 1 mg/1 ml adrenalino tirpalo (0,3-0,5 ml) ir (arba) taikyti priemones, būtinas užtikrinant kvėpavimo takų praeinamumą.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirti pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi angioneurozinė edema. Kadangi šiems pacientams gali būti padidėjusi angioneurozinės edemos pasireiškimo rizika, jiems skiriant sakubitrilo/valsartano rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių. Sakubitrilo/valsartano draudžiama skirti pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta angioneurozinė edema, susijusi su ankstesniu AKF inhibitoriaus ar ARB vartojimu, arba kuriems yra paveldima ar idiopatinė angioneurozinė edema (žr. 4.3 skyrių).

Juodaodžiams pacientams yra didesnis polinkis pasireikšti angioneurozinei edemai (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie žarnyno angioneurozinės edemos atvejus, pasireiškusių pacientams, gydytiems angiotenzino II receptorių blokatoriais (įskaitant valsartaną) (žr. 4.8 skyrių). Šiems pacientams pasireiškė pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Nutraukus angiotenzino II receptorių antagonistų vartojimą, simptomai išnyko. Diagnozavus žarnyno angioneurozinę edemą, reikia nutraukti sakubitrilo/valsartano vartojimą ir pradėti atitinkamą stebėseną, kol simptomai visiškai išnyksta.

Pacientai, kuriems yra inkstų arterijos stenozė

Pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų arterijų stenozė, skiriant sakubitrilo/valsartano gali padidėti šlapalo koncentracija kraujyje bei kreatinino koncentracija serume. Pacientams, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai, taip pat rekomenduojama stebėti inkstų funkciją.

Pacientai, kuriems nustatyta IV funkcinė klasė pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją

Reikia laikytis atsargumo priemonių pradedant skirti gydymą sakubitrilu/valsartanu pacientams, kuriems nustatyta IV funkcinė klasė pagal NYHA klasifikaciją, kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties šios populiacijos pacientams yra nedaug.

B tipo natriuretinis peptidas (BNP)

BNP nėra tinkamas biologinis žymuo vertinant širdies nepakankamumą pacientams, kurie vartoja sakubitrilo/valsartano, kadangi jis yra neprilizino substratas (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba kuriems AST/ALT reikšmės yra daugiau kaip du kartus didesnės už viršutinę normos ribą, yra nedaug. Šiems pacientams gali padidėti vaistinio preparato ekspozicija, o saugumo savybės neištirtos. Dėl to šiems pacientams vaistinio preparato rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Sakubitrilo/valsartano draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bilijinė cirozė ar cholestazė (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 4.3 skyrių).

Psichikos sutrikimai

Su sakubitrilo/valsartano vartojimu buvo siejami psichikos sutrikimų reiškiniai, tokie kaip haliucinacijos, paranoja ir miego sutrikimai, pasireiškę psichozės atvejų kontekste. Jei pacientas patiria tokių reiškinių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti sakubitrilo/valsartano vartojimą.

Natris

Šio vaistinio preparato 97 mg/103 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika, dėl kurios nustatytos kontraindikacijos

AKF inhibitoriai

Sakubitrilo/valsartano draudžiama vartoti kartu su AKF inhibitoriais, kadangi kartu slopinant nepriliziną (NEP) ir AKF gali padidėti angioneurozinės edemos pasireiškimo rizika.

Sakubitrilo/valsartano negalima skirti nepraėjus 36 valandoms po paskutiniosios AKF inhibitoriaus dozės vartojimo. AKF inhibitoriaus negalima skirti nepraėjus 36 valandoms po paskutiniosios sakubitrilo/valsartano dozės vartojimo (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Aliskirenas

Sakubitrilo/valsartano draudžiama skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ($\text{aGFG} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių). Nerekomenduojama sakubitrilo/valsartano skirti kartu su tiesioginiais renino inhibitoriais, pavyzdžiui, aliskirenu (žr. 4.4 skyrių). Sakubitrilo/valsartano ir aliskireno derinio vartojimas gali būti susijęs su didesniu nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, hipotenzijos, hiperkalemijos ir pablogėjusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) pasireiškimo dažniu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sąveika, dėl kurios vaistinių preparatų vartoti kartu nerekomenduojama

Sakubitrilo/valsartano sudėtyje yra valsartano, todėl jo negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ARB (žr. 4.4 skyrių).

Sąveika, dėl kurios reikia laikytis atsargumo priemonių

OATP1B1 ir OATP1B3 substratai, pvz., statinai

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad sakubitrilas slopina OATP1B1 ir OATP1B3 nešiklius. Todėl skiriant Entresto gali padidėti OATP1B1 ir OATP1B3 substratų, tokių kaip statinai, sisteminės ekspozicijos. Kartu skiriant sakubitrilo/valsartano, atorvastatino ir jo metabolitų C_{max} rodikliai padidėjo iki 2 kartų, o AUC rodikliai – iki 1,3 karto. Sakubitrilo/valsartano vartojant kartu su statiniais reikia laikytis atsargumo priemonių. Kliniškai svarbios sąveikos nepastebėta, kai simvastatino buvo skiriama kartu su Entresto.

PDE5 inhibitoriai, įskaitant sildenafilį

Hipertenzija sergantiems pacientams, vartojant sakubitrilo/valsartano nusistovėjus pusiausvyrinėms koncentracijoms, papildomai paskyrus vienkartinę sildenafilio dozę, kraujospūdis sumažėjo reikšmingai labiau nei stebėta tais atvejais, kai buvo vartojama vien sakubitrilo/valsartano. Todėl tais atvejais, kai sakubitrilo/valsartano vartojantiems pacientams pradedama skirti sildenafilio ar kitokio PDE5 inhibitoriaus, reikia laikytis atsargumo priemonių.

Kalis

Skiriant kartu su kalį organizme sulaikančiais diuretikais (triamterenu, amiloridu), mineralokortikoidų antagonistais (pvz., spironolaktonu, eplerenonu), kalio papildais, druskos pakaitalais, kurių sudėtyje yra kalio, arba kitais vaistiniais preparatais (pvz., heparinu) gali padidėti kalio ir kreatinino koncentracija serume. Jeigu sakubitrilo/valsartano skiriama kartu su minėtais vaistiniais preparatais, rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją serume (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU), įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius

Senyviems asmenims, pacientams, kurių organizme yra sumažėjęs skysčių tūris (įskaitant vartojančiuosius diuretikų), arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, sakubitrilo/valsartano vartojant kartu su NVPNU, gali padidėti inkstų funkcijos sutrikimo rizika. Todėl sakubitrilo/valsartano kartu su NVPNU vartojantiems pacientams reikia tirti inkstų funkciją, kai pradedama skirti šių vaistinių preparatų ar koreguojama jų dozė (žr. 4.4 skyrių).

Ličio vaistiniai preparatai

Skiriant ličio vaistinių preparatų kartu su AKF inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais, įskaitant sakubitrilo/valsartanu, stebėtas laikinas ličio koncentracijos serume padidėjimas ir toksinio poveikio pasireiškimas. Todėl tokio vaistinių preparatų derinio vartoti nerekomenduojama. Jeigu šio vaistinių preparatų derinio vartoti būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio koncentraciją serume. Jeigu su šiais vaistiniais preparatais taip pat yra vartojama diuretikų, toksinio ličio poveikio rizika gali dar labiau padidėti.

Furozemidas

Sakubitrilo/valsartano paskyrus kartu su furozemidu, nepasireiškė jokio poveikio sakubitrilo/valsartano farmakokinetikai, tačiau furozemido $C_{\max}$ ir AUC rodikliai sumažėjo, atitinkamai, 50 % ir 28 %. Nors nenustatyta reikšmingo šlapimo tūrio pokyčio, sumažėjo natrio ekskrecija su šlapimu per 4 valandas ir 24 valandas po šių vaistinių preparatų vartojimo kartu. PARADIGM-HF klinikinio tyrimo metu sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams vidutinė furozemido paros dozė nuo pradinių reikšmių iki tyrimo pabaigos nepakito.

Nitratai, pvz., nitroglicerinas

Sąveikos tarp sakubitrilo/valsartano ir į veną leidžiamo nitroglicerino, vertinant kraujospūdžio sumažėjimą, nenustatyta. Nitroglicerino ir sakubitrilo/valsartano vartojant kartu, širdies susitraukimų dažnis pakito 5 kartais per minutę, lyginant su šiuo dažniu skiriant vien nitroglicerino. Panašus poveikis širdies susitraukimų dažniui gali pasireikšti ir tuomet, kai sakubitrilo/valsartano skiriama kartu su po liežuviu, per burną ar per odą vartojamais nitratais. Paprastai dozės koreguoti nereikia.

OATP ir MRP2 nešikliai

Veiklusis sakubitrilo metabolitas (LBQ657) ir valsartanas yra OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ir OAT3 substratai; valsartanas taip pat yra MRP2 substratas. Todėl sakubitrilo/valsartano skiriant kartu su OATP1B1, OATP1B3, OAT3 inhibitoriais (pvz., rifampicinu, ciklosporinu), OAT1 inhibitoriais (pvz., tenofoviru, cidofoviru) ar MRP2 inhibitoriais (pvz., ritonaviru), gali padidėti LBQ657 ar valsartano sisteminė ekspozicija. Kartu su Entresto pradedant vartoti tokių vaistinių preparatų ar baigiant gydymą jais, reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių.

Metforminas

Sakubitrilo/valsartano skiriant kartu su metforminu, pastarojo $C_{\max}$ ir AUC rodikliai sumažėjo po 23 %. Klinikinė tokių pakitimų reikšmė nežinoma. Todėl pradedant skirti gydymą sakubitrilo/valsartanu pacientams, kurie vartoja metformino, reikia įvertinti klinikinę šių pacientų būklę.

Nereikšminga sąveika

Kliniškai reikšmingos sąveikos nebuvo stebėta, kai sakubitrilo/valsartano buvo skiriama kartu su digoksinu, varfarinu, hidrochlorotiazidu, amlodipinu, omeprazolu, karvediloliu, arba su levonorgestrelis ir etinilestradiolis deriniu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Sakubitrilo/valsartano nerekomenduojama vartoti pirmuoju nėštumo trimestru, o antruoju ir trečiuoju trimestrais jo vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Valsartanas

Epidemiologiniai duomenys apie teratogeninio poveikio riziką AKF inhibitorių vartojant pirmuoju nėštumo trimestru nėra baigtiniai; tačiau negalima atmesti nedaug padidėjusios rizikos. Nors neturima jokių kontroliuojamųjų epidemiologinių duomenų apie ARB vartojimo keliamą riziką, panaši rizika gali pasireikšti ir skiriant šios grupės vaistinių preparatų. Išskyrus tuos atvejus, kai būtina tęsti gydymą ARB, ketinančioms pastoti moterims reikia keisti gydymą į alternatyvius vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, kurių vartojimo nėštumo metu saugumo savybės yra nustatytos. Nustačius nėštumą, gydymą ARB reikia nedelsiant nutraukti ir, prireikus, skirti alternatyvų gydymą. Žinoma, kad antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami ARB sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (susilpnėja inkstų funkcija, pasireiškia oligohidramnionas, sulėtėja kaukolės kaulėjimas) ir naujagimiui (pasireiškia inkstų nepakankamumas, hipotenzija, hiperkalemija).

Jeigu ARB buvo vartota nuo antrojo nėštumo trimestro, rekomenduojama atlikti ultragarsinį tyrimą ir ištirti inkstų funkciją bei kaukolę. Kūdikius, kurių motinos vartojo ARB, reikia atidžiai stebėti dėl hipotenzijos pasireiškimo (žr. 4.3 skyrių).

Sakubitrilas

Neturima duomenų apie sakubitrilo vartojimą nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Sakubitrilas/valsartanas

Neturima duomenų apie sakubitrilo/valsartano vartojimą nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti sakubitrilo/valsartano tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Riboti duomenys rodo, kad sakubitrilo ir jo veikliojo metabolito LBQ657 į motinos pieną išsiskiria labai mažais kiekiais - apskaičiuota santykinė sakubitrilo dozė kūdikiams yra 0,01 % ir 0,46 % veikliojo metabolito LBQ657, kai žindančioms moterims skiriama 24 mg/26 mg sakubitrilo/valsartano dozė du kartus per parą. Tie patys duomenys parodė, kad valsartano kiekis buvo žemiau apatinės aptikimo ribos. Nėra pakankamai duomenų apie sakubitrilo/valsartano poveikį naujagimiams ar kūdikiams. Kadangi žindomiems naujagimiams/kūdikiams gali kilti nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika, žindančioms moterims Entresto skirti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie sakubitrilo/valsartano poveikį žmonių vaisingumui neturima. Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu skiriant šio vaistinio preparato, jų visumo sutrikimų nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sakubitrilas/valsartanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vairuojant transporto priemonės ar valdant mechanizmus reikia atsižvelgti į tai, kad retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai gydymo sakubitrilo/valsartano metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems buvo hipotenzija (17,6 %), hiperkalemija (11,6 %) ir sutrikusi inkstų funkcija (10,1 %) (žr. 4.4 skyrių). Gauta pranešimų apie sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams pasireiškusius angioneurozinės edemos atvejus (0,5 %) (žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia pateikiant dažniausias, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė	Pirmenybinis terminas	Dažnio kategorija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperkalemija*	Labai dažnas
	Hipokalemija	Dažnas
	Hipoglikemija	Dažnas
	Hiponatremija	Nedažnas
Psichikos sutrikimai	Haliucinacijos**	Retas
	Miego sutrikimai	Retas
	Paranoja	Labai retas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Dažnas
	Galvos skausmas	Dažnas
	Apalpimas (sinkopė)	Dažnas
	Nuo padėties priklausantis svaigulys	Nedažnas
	Mioklonija	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Svaigimas (<i>vertigo</i>)	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija*	Labai dažnas
	Ortostatinė hipotenzija	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažnas
	Pykinimas	Dažnas
	Gastritas	Dažnas
	Žarnyno angioneurozinė edema	Labai retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas	Nedažnas
	Išbėrimas	Nedažnas
	Angioneurozinė edema*	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Inkstų funkcijos sutrikimas*	Labai dažnas
	Inkstų nepakankamumas (inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų nepakankamumas)	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Dažnas
	Astenija	Dažnas

*Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą.

**Įskaitant klausos ir regos haliucinacijas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie angioneurozinės edemos pasireiškimo atvejus sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams. PARADIGM-HF klinikinio tyrimo metu angioneurozinė edema pasireiškė 0,5 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų, lyginant su 0,2 % dažniu vartojusiesiems enalaprilio. Didesnis angioneurozinės edemos pasireiškimo dažnis pastebėtas juodaodžiams pacientams, kurie vartojo sakubitrilo/valsartano (2,4 %) arba enalaprilio (0,5 %) (žr. 4.4 skyrių).

Hiperkalemija ir kalio kiekis serume

PARADIGM-HF tyrimo metu hiperkalemija ir didesnė kaip 5,4 mmol/l kalio koncentracija serume nustatytos, atitinkamai, 11,6 % ir 19,7 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų bei 14,0 % ir 21,1 % vartojusiųjų enalaprilio.

Kraujospūdis

PARADIGM-HF tyrimo metu hipotenzija ir kliniškai reikšmingai sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (< 90 mmHg ir sumažėjęs > 20 mmHg nuo pradinių reikšmių) nustatyti, atitinkamai, 17,6 % ir 4,76 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų, lyginant su 11,9 % ir 2,67 % vartojusiųjų enalaprilio.

Sutrikusi inkstų funkcija

PARADIGM-HF tyrimo metu inkstų funkcijos sutrikimas pasireiškė 10,1 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų bei 11,5 % vartojusiųjų enalaprilio.

Vaikų populiacija

PANORAMA-HF tyrimo metu sakubitrilo/valsartano saugumo savybės buvo ištirtos atlikus atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą, 52 savaitių trukmės tyrimą su 375 vaikais, kuriems buvo nustatytas širdies nepakankamumas (ŠN) ir kurių amžius buvo nuo 1 mėnesio iki < 18 metų, poveikį lyginant su enalaprilium. 215 pacientų, įtrauktų į ilgalaikį atvirą tęstinį tyrimą (PANORAMA-HF OLE), gydymo trukmės mediana buvo 2,5 metų, o pacientai buvo gydomi iki 4,5 metų. Nustatytos saugumo savybės abiejų tyrimų metu buvo panašios į nustatytąsias savybes suaugusiems pacientams. Saugumo savybių duomenų pacientams nuo 1 mėnesio iki < 1 metų yra nedaug.

Turima nedaug saugumo savybių duomenų vaikams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas arba vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas **naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie vaistinio preparato perdozavimo atvejus žmonėms yra nedaug. Tyrimų su sveikais suaugusiais savanoriais metu buvo tiriamos vienkartinė 583 mg sakubitrilo/617 mg valsartano dozė bei kartotinės dozės po 437 mg sakubitrilo/463 mg valsartano (skiriant 14 dienų) ir jos buvo gerai toleruojamos.

Kadangi vartojant sakubitrilo/valsartano mažėja kraujospūdis, perdozavus labiausiai tikėtinas simptomas yra hipotenzija. Tokiu atveju reikia skirti simptominių gydymą.

Dėl didelio jungimosi su baltymais nesitikima, kad šį vaistinį preparatą būtų galima pašalinti hemodializės metu (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai; angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB), kiti deriniai, ATC kodas – C09DX04

Veikimo mechanizmas

Sakubitrilui/valsartanui būdingas veikimo mechanizmas, kai jo sudėtyje esančio provaistinio preparato sakubitrilo veiklusis metabolitas LBQ657 veikia kaip angiotenzino receptoriaus neprilizino inhibitorius, kartu slopindamas nepriliziną (neutralią endopeptidazę; NEP), o valsartanas blokuoja angiotenzino II 1-ojo tipo (AT1) receptorių. Širdies nepakankamumu sergantiems pacientams vartojant sakubitrilo/valsartano, teigiamai veikiama širdies ir kraujagyslių sistema, o tai priklauso nuo LBQ657 sukeliama neprilizino skaidomų baltymų (pavyzdžiui, natriuretinio peptido – NP) kiekio padidėjimo ir nuo valsartano sukeliama angiotenzino II poveikio slopinimo. NP poveikis pasireiškia aktyvuojant su membrana susijungusius guanililciklazės receptorių, dėl to padidėja antrinių signalų perdavimo tarpininko ciklinio guanozinmonofosfato (cGMP) koncentracija, dėl to gali būti skatinama vazodilatacija, natriurezė bei diurezė, didinami glomerulų filtracijos greitis ir inkstų kraujotaka, slopinamas renino ir aldosterono išskyrimas, mažinamas simpatinis aktyvumas bei skatinamas antihipertrofinis ir antifibrozinis poveikis.

Valsartanas selektyviai blokuoja AT1 receptorių ir tokiu būdu slopina žalingą angiotenzino II poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams, o taip pat slopina nuo angiotenzino II priklausomą aldosterono išskyrimą. Tai apsaugo nuo ilgalaikio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvinimo, kuris lemia vazokonstrikciją, natrio ir skysčių sulaikymą inkstuose, ląstelių augimo ir proliferacijos aktyvavimą bei dėl to pasireiškiantį adaptavimąsi bloginantį širdies ir kraujagyslių sistemos remodeliavimąsi.

Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis sakubitrilo/valsartano poveikis buvo įvertintas sveikiems savanoriams ir širdies nepakankamumu sergantiems pacientams paskyrus vienkartinę ir kartotinę vaistinio preparato dozę; nustatyta, kad jis atitinka neprilizino slopinimo kartu su RAAS blokada poveikį. 7 dienų trukmės tyrimo metu sakubitrilo/valsartano paskyrus pacientams, kuriems buvo sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija (sŠIS), ir poveikį lyginant su valsartanu nustatyta, kad iš pradžių padidėjo natriurezė, padidėjo cGMP kiekis šlapime bei sumažėjo tarpinio proatrialinio natriuretinio peptido (angl. *mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*; *MR-proANP*) ir N-terminalę turinčio pirminio hormono smegenų natriuretinio peptido (angl. *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*; *NT-proBNP*) koncentracijos plazmoje, lyginant su šiais rodikliais vartojusiesiems valsartano. 21 dienos trukmės tyrimo metu sakubitrilo/valsartano paskyrus pacientams, kuriems buvo sŠIS, nustatyti reikšmingai padidėję ANP ir cGMP kiekiai šlapime bei cGMP koncentracija plazmoje, taip pat sumažėjusios NT-proBNP, aldosterono ir endotelino-1 koncentracijos plazmoje, lyginant su prieš pradedant tyrimą buvusiais rodikliais. Taip pat buvo blokuojamas AT1 receptorių, o šį poveikį rodė padidėjęs renino aktyvumas plazmoje ir padidėjusi renino koncentracija plazmoje. PARADIGM-HF tyrimo duomenimis, vartojant sakubitrilo/valsartano sumažėjo NT-proBNP koncentracija plazmoje ir padidėjo BNP koncentracija plazmoje bei cGMP kiekis šlapime, lyginant su šiais rodikliais vartojusiesiems enalaprilio. PANORAMA-HF tyrimo duomenimis, NT-proBNP koncentracijos sumažėjimas, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, buvo nustatytas po 4 ir 12 savaičių, vartojant sakubitrilo/valsartano (40,2 % ir 49,8 %) bei enalaprilio (18,0 % ir 44,9 %). Tyrimo metu NT-proBNP koncentracijos reikšmės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, ir toliau mažėjo, o po 52 savaičių sumažėjo 65,1 % vartojant sakubitrilo/valsartano bei 61,6 % vartojant enalaprilio. BNP nėra tinkamas biologinis žymuo vertinant širdies nepakankamumą pacientams, kurie vartoja sakubitrilo/valsartano, kadangi BNP yra neprilizino substratas (žr. 4.4 skyrių). NT-proBNP nėra neprilizino substratas, todėl jis yra tinkamesnis biologinis žymuo.

Atlikus išsamų klinikinį tyrimą su sveikais savanoriais vyrais siekiant įvertinti sakubitrilo/valsartano poveikį QTc intervalui nustatyta, kad vienkartinę 194 mg sakubitrilo/206 mg valsartano ir 583 mg sakubitrilo/617 mg valsartano dozių vartojimas neturėjo poveikio širdies repolarizacijai.

Neprilizinas yra vienas iš daugelio fermentų, kurie dalyvauja β -amiloido (A β) pašalinime iš galvos smegenų ir smegenų skysčio. Sveikiems asmenims dvi savaites skiriant sakubitrilo/valsartano po 194 mg sakubitrilo/206 mg valsartano dozę vieną kartą per parą, nustatytas padidėjęs A β 1-38 kiekis smegenų skystyje, lyginant su šiuo kiekiu vartojusiesiems placebo; tačiau nenustatyta A β 1-40 ir A β 1-42 koncentracijų smegenų skystyje pokyčių. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma (žr. 5.3 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg ir 97 mg/103 mg stiprumai kai kuriuose šaltiniuose nurodyti kaip 50 mg, 100 mg ar 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, pagrindinis 3 fazės tyrimas buvo tarptautinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kuriame dalyvavo 8 442 pacientai ir kurio metu buvo lyginamas sakubitrilo/valsartano bei enalaprilio poveikis. Abiejų šių vaistinių preparatų kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo širdies nepakankamumo buvo skiriama lėtiniu širdies nepakankamumu (II-IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) sirgusiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo nustatyta sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija (kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija [KSIF] ≤ 40 %, vėliau šis rodiklis pakoreguotas į ≤ 35 %). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų ar hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo (ŠN) rodiklis. Į tyrimą atrankos laikotarpiu nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems SKS buvo < 100 mmHg, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 m²) arba kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, todėl vaistinio preparato poveikis šiems pacientams perspektyviai neiširtas.

Prieš pradėdami dalyvauti tyrime pacientai buvo gerai gydomi įprastiniais vaistiniais preparatais, įskaitant AKF inhibitorius ar ARB (> 99 %), beta adrenoblokatorius (94 %), mineralokortikoidų antagonistus (58 %) ir diuretikus (82 %). Stebėjimo trukmės mediana buvo 27 mėnesiai, o pacientai buvo gydomi iki 4,3 metų.

Pacientams reikėjo nutraukti jų vartojamus AKF inhibitorius ar ARB, tuomet jie buvo įtraukiami į nuoseklų viengubai koduotą įvadinį tyrimo laikotarpį, kurio metu jiems buvo skiriamas gydymas po 10 mg enalaprilio du kartus per parą, o vėliau skiriamas viengubai koduotas gydymas po 100 mg sakubitrilo/valsartano du kartus per parą, didinant dozę iki po 200 mg du kartus per parą (informacija apie vaistinių preparatų vartojimo nutraukimą šiuo laikotarpiu pateikta 4.8 skyriuje). Po to pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir dvigubai koduoto tyrimo laikotarpiu jiems buvo skiriama arba po 200 mg sakubitrilo/valsartano, arba po 10 mg enalaprilio du kartus per parą [sakubitrilo/valsartano (n = 4 209); enalaprilio (n = 4 233)].

Vidutinis tiriamosios populiacijos amžius buvo 64 metai, o 19 % pacientų buvo 75 metų ar vyresni. Atsitiktinės atrankos metu 70 % pacientų buvo nustatyta II klasės pagal NYHA klasifikaciją būklė, 24 % pacientų nustatyta III klasės, o 0,7 % pacientų – IV klasės pagal NYHA būklė. Vidutinis KSIF rodiklis buvo 29 %, o 963 pacientams (11,4 %) tyrimo pradžioje KSIF buvo > 35 %, bet ≤ 40 %.

Sakubitrilo/valsartano vartojusiųjų grupėje tyrimo pabaigoje 76 % pacientų vis dar buvo skiriama tikslinė dozė – po 200 mg vaistinio preparato du kartus per parą (vidutinė paros dozė buvo 375 mg). Enalaprilio vartojusiųjų grupėje tyrimo pabaigoje 75 % pacientų vis dar buvo skiriama tikslinė dozė – po 10 mg du kartus per parą (vidutinė paros dozė buvo 18,9 mg).

Nustatyta, kad sakubitrilas/valsartanas buvo veiksmingesnis nei enalaprilis, vertinant mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) ar hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo (ŠN) rizikos sumažėjimą iki 21,8 % bei lyginant su šiuo rodikliu enalaprilio vartojusiems pacientams (26,5 %). Absoliučios rizikos sumažėjimas buvo 4,7 %, vertinant sudėtinį mirtingumo dėl ŠKL ar hospitalizavimo dėl ŠN rodiklį, 3,1 % vertinant vien mirtingumą nuo ŠKL ir 2,8 % vertinant vien pirmąjį hospitalizavimą dėl ŠN. Santykinės rizikos sumažėjimas buvo 20 %, lyginant su enalaprilio poveikiu (žr. 3 lentelę). Šis poveikis buvo nustatytas anksti ir išliko viso tyrimo laikotarpiu (žr. 1 pav.). Abu minėti sudėtiniai rodikliai prisidėjo prie rizikos sumažėjimo. Staigios mirties atvejai sudarė 45 % mirčių dėl ŠKL atvejų ir jų skaičius sumažėjo 20 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų grupėje, lyginant su enalaprilio vartojusiųjų grupe (rizikos santykis [RS] 0,80, $p = 0,0082$). Širdies sistolinis nepakankamumas lėmė 26 % mirčių dėl ŠKL atvejų ir jų skaičius sumažėjo 21 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų grupėje, lyginant su enalaprilio vartojusiųjų grupe (RS 0,79, $p = 0,0338$).

Šis rizikos sumažėjimas buvo nuosekliai stebimas visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal lytį, amžių, rasę, geografinį regioną, NYHA (II/III) klasę, išstūmimo frakciją, inkstų nepakankamumą, cukrinio diabeto ar hipertenzijos anamnezę, ankstesnį gydymą nuo širdies nepakankamumo bei prieširdžių virpėjimą.

Skiriant sakubitrilo/valsartano taip pat pagerėjo išgyvenimo rodikliai, t. y., reikšmingai 2,8 % sumažėjo mirtingumas dėl bet kokios priežasties (sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams: 17 %; vartojusiems enalaprilio: 19,8 %). Santykinės rizikos sumažėjimas buvo 16 %, lyginant su enalaprilio poveikiu (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Vaistinių preparatų poveikis, vertinant pagal pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį, jos sudėtinius rodiklius ir mirtingumą dėl bet kokios priežasties per 27 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpio medianą

	Sakubitrilas/ valsartanas N = 4 187 [#] n (%)	Enalaprilis N = 4 212 [#] n (%)	Rizikos santykis (95 % PI)	Santyki- nės rizikos sumažė- jimas	p reikšmė ***
Pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis, sudaryta iš mirtingumo dėl ŠKL ir hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo rodiklių*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Atskiri pirminės sudėtinės vertinamosios baigties rodikliai					
Mirtingumas dėl ŠKL**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Pirmasis hospitalizavimas dėl širdies nepakankamumo	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Antrinė vertinamoji baigtis					
Mirtingumas dėl bet kokios priežasties	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

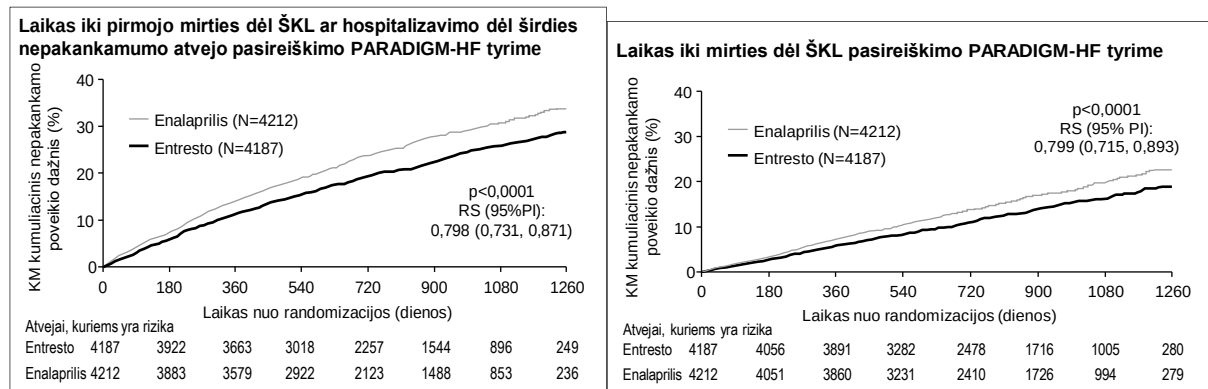
*Pirminė vertinamoji baigtis buvo apibrėžiama kaip laikas iki pirmojo įvykio (mirtingumo dėl ŠKL ar hospitalizavimo dėl ŠN) pasireiškimo.

**Į mirtingumo dėl ŠKL rodiklio analizę buvo įtraukiami visi pacientai, kurie mirė iki duomenų analizės datos, nepriklausomai nuo anksčiau buvusių hospitalizavimo atvejų.

***Vienakrypčio p reikšmė.

[#] Išsamios analizės imtis.

1 pav. Kaplan-Meier kreivės, vaizduojančios pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį ir mirtingumo dėl ŠKL rodiklį



TITRATION

TITRATION tyrimas buvo 12 savaičių trukmės saugumo savybių ir toleravimo įvertinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 538 pacientai, sirgę lėtiniu širdies nepakankamumu (II-IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) su sutrikusia sistoline funkcija (kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija $\leq 35\%$). Prieš įtraukiant į tyrimą šie pacientai nevartojo AKF inhibitorių ar ARB arba jiems buvo skiriamos įvairios šių vaistinių preparatų dozės. Pacientams buvo skiriama pradinė sakubitrilo/valsartano dozė po 50 mg du kartus per parą, kuri buvo didinama iki po 100 mg du kartus per parą, o vėliau iki tikslinės po 200 mg du kartus per parą dozės, pasirenkant arba 3 savaičių trukmės, arba 6 savaičių trukmės dozės didinimo schemą.

Didesnei daliai pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą nevartojo AKF inhibitorių ar ARB arba kuriems buvo skiriamos nedidelės šių vaistinių preparatų dozės (atitinkančios mažesnę kaip 10 mg enalaprilio paros dozę), buvo pasiekta ir išlaikyta po 200 mg sakubitrilo/valsartano dozė tuomet, kai ji buvo didinama per 6 savaites (84,8 %), lyginant su tuo atveju, kai dozė buvo didinama per 3 savaites (73,6 %). Iš viso 76 % pacientų buvo pasiekta ir išlaikyta tikslinė sakubitrilo/valsartano dozė po 200 mg du kartus per parą, kai per 12 savaičių trukmės tyrimo laikotarpį nereikėjo mažinti dozės ar laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Vaikų populiacija

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF buvo 3 fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu buvo lyginamas sakubitrilo/valsartano ir enalaprilio poveikis 375 vaikams nuo 1 mėnesio iki < 18 metų amžiaus su širdies nepakankamumu, pasireiškusio dėl sisteminės kairiojo skilvelio sistolinės disfunkcijos ($KSIF \leq 45\%$ arba frakcinio sutrumpėjimo rodmuo $\leq 22,5\%$). Pagrindinis tyrimo tikslas buvo siekis nustatyti, ar sakubitrilo/valsartano poveikis yra geresnis už enalaprilio poveikį ŠN sergantiems vaikams per 52 savaičių gydymo laikotarpį, analizuojant apibendrintą kategorinę vertinamąją baigtį. Apibendrinta kategorinė pirminė vertinamoji baigtis buvo apskaičiuota klasifikuojant pacientus (nuo blogiausios iki geriausios išeities) pagal klinikinius reiškinius, tokius kaip mirtis, mechaninių gyvybę gelbstinčių priemonių taikymas, įrašymas į skubios širdies transplantacijos sąrašą, ŠN pablogėjimas, funkcinio gebėjimo įvertinimas (NYHA/ROSS balai) ir pacientų patiriami ŠN simptomai (remiantis Bendrojo pacientų įspūdžio skale [angl. *Patient Global Impression Scale, PGIS*]). Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta sisteminė dešiniojo skilvelio disfunkcija ar vieno skilvelio širdies, bei pacientai, kuriems nustatyta restrikcinė ar hipertrofinė kardiomiopatija. Tikslinė palaikomoji sakubitrilo/valsartano dozė buvo po 2,3 mg/kg du kartus per parą vaikams nuo 1 mėnesio iki < 1 metų ir po 3,1 mg/kg du kartus per parą vaikams nuo 1 iki < 18 metų, tačiau skiriant ne didesnę nei po 200 mg du kartus per parą dozę. Tikslinė palaikomoji enalaprilio dozė buvo po 0,15 mg/kg du kartus per parą vaikams nuo 1 mėnesio iki < 1 metų ir po 0,2 mg/kg du kartus per parą vaikams nuo 1 iki < 18 metų, tačiau skiriant ne didesnę nei po 10 mg du kartus per parą dozę.

I šį tyrimą buvo įtraukta 9 pacientai nuo 1 mėnesio iki < 1 metų, 61 pacientas nuo 1 iki < 2 metų, 85 pacientai nuo 2 iki < 6 metų ir 220 pacientų nuo 6 iki < 18 metų. Tyrimo pradžioje 15,7 % pacientų buvo priskirti I klasei pagal NYHA/ROSS klasifikaciją, 69,3 % buvo priskirti II klasei, 14,4 % buvo priskirti III klasei, o 0,5 % buvo priskirti IV klasei. Vidutinis KSIF rodmuo buvo 32 %. Dažniausia širdies nepakankamumą sukėlusį priežastis buvo susijusi su kardiomiopatija (63,5 %). Prieš įtraukiant į tyrimą pacientai daugiausia buvo gydomi AKF inhibitoriais arba ARB (93 %), beta adrenoblokatoriais (70 %), aldosterono antagonistais (70 %) ir diuretikais (84 %).

Apibendrintos kategorinės pirminės vertinamosios baigties šansų santykis pagal *Mann-Whitney* buvo 0,907 (95 % PI 0,72, 1,14), ir šis rodmuo skaitine verte buvo palankesnis sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams (žr. 4 lentelę). Sakubitrilo/valsartano ir enalaprilio vartojusiems pacientams nustatytas panašus kliniškai reikšmingas pagerėjimas, analizuojant antrines vertinamąsias baigtis, t. y. NYHA/ROSS klasės ir PGIS skalės įvertinimo balo pokyčius nuo pradinių reikšmių. 52-ąją savaitę nustatyti tokie NYHA/ROSS funkcinės klasės pokyčiai nuo pradinių reikšmių: pagerėjimas 37,7 % ir 34,0 %; nepakitęs įvertinimas 50,6 % ir 56,6 %; pablogėjimas 11,7 % ir 9,4 % pacientų atitinkamai sakubitrilo/valsartano ir enalaprilio vartojusiųjų grupėse. Nustatyti panašūs ir PGIS skalės įvertinimo balų pokyčiai nuo pradinių reikšmių: pagerėjimas 35,5 % ir 34,8 %; nepakitęs įvertinimas 48,0 % ir 47,5 %; pablogėjimas 16,5 % ir 17,7 % pacientų atitinkamai sakubitrilo/valsartano ir enalaprilio vartojusiųjų grupėse. Abejose tiriamosiose grupėse nustatyta reikšmingai sumažėjusi NT-proBNP koncentracija, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. NT-proBNP koncentracijos sumažėjimo mastas, vartojant Entresto, buvo panašus į nustatytąjį suaugusiems širdies nepakankamumu sirgusiems pacientams PARADIGM-HF tyrimo metu. Kadangi sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams PARADIGM-HF tyrimo metu buvo nustatytos geresnės išeitys ir mažesnės NT-proBNP koncentracijos, NT-proBNP koncentracijos sumažėjimas buvo siejamas su simptominiu ir funkciniu pagerėjimu, nustatytu PANORAMA-HF tyrimo metu lyginant su pradinėmis reikšmėmis, ir tai leido pagrįstai daryti išvadą apie klinikinę naudą širdies nepakankamumu sergantiems vaikams. Jaunesnių kaip 1 metų pacientų buvo per mažai, kad būtų galima įvertinti sakubitrilo/valsartano veiksmingumą šioje amžiaus grupėje.

4 lentelė. Gydomo poveikis analizuojant pirminę kategorinę vertinamąją baigtį PANORAMA-HF tyrimo metu

	Sakubitrilas / valsartanas N = 187	Enalaprilis N = 188	Gydymo poveikis
Apibendrinta kategorinė pirminė vertinamoji baigtis	Palankaus rezultato išeitys (%) [*]	Palankaus rezultato išeitys (%) [*]	Šansų santykis** (95 % PI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

^{*}Skirto gydymo palankaus rezultato arba *Mann-Whitney* rezultato išeičių (MWP) tikimybė buvo apskaičiuota remiantis pagerėjusių pacientų procentine dalimi poromis, lyginant apibendrintą kategorinį balą tarp sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų ir enalaprilio vartojusiųjų grupių (kiekvienas didesnis balas vertinamas kaip „vienas pagerėjimo balas“, o kiekvienas lygus įvertinimas vertinamas kaip „pusė pagerėjimo balo“).

^{**}*Mann-Whitney* šansų santykis buvo apskaičiuotas įvertintą enalaprilio MWP rezultatą, padalinus iš apskaičiuoto sakubitrilo/valsartano MWP rezultato, kai šansų santykis < 1 rodo geresnį sakubitrilo/valsartano poveikį, o > 1 rodo geresnį enalaprilio poveikį.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sakubitrilo/valsartano sudėtyje esantis valsartanas yra biologiškai prieinamesnis nei kitų rinkoje esančių tablečių sudėtyje esantis valsartanas; 26 mg, 51 mg ir 103 mg sakubitrilo/valsartano sudėtyje esančio valsartano atitinka 40 mg, 80 mg ir 160 mg kitų rinkoje esančių tablečių sudėtyje esančio valsartano.

Suaugusiųjų populiacija

Absorbcija

Pavartojus per burną, sakubitrilas/valsartanas suskaidomas į valsartaną ir proaistinį preparatą sakubitrilą. Sakubitrilas vėliau metabolizuojamas į veiklųjį metabolitą LBQ657. Didžiausiosios šių medžiagų koncentracijos plazmoje susidaro, atitinkamai, po 2 valandų, 1 valandos ir 2 valandų. Apskaičiuota, kad absoliutus per burną paskirto sakubitrilo ir valsartano biologinis prieinamumas yra, atitinkamai daugiau kaip 60 % ir 23 %.

Sakubitrilo/valsartano skiriant du kartus per parą, pusiausvyrinės sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano koncentracijos nusistovi per tris paras. Nusistovėjus pusiausvyrinėms koncentracijoms, sakubitrilas ir valsartanas reikšmingai nesiakumuliuoja, tuo tarpu LBQ657 akumuliacijos rodiklis yra 1,6 karto. Skiriant valgio metu, kliniškai reikšmingų sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano sisteminių ekspozicijų pokyčių nepastebėta. Sakubitrilo/valsartano galima vartoti valgio metu ar nevalgus.

Pasiskirstymas

Daug sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano susijungia su plazmos baltymais (94-97 %). Remiantis ekspozicijų plazmoje ir smegenų skystyje palyginimu nustatyta, kad tik nedidelis LBQ657 kiekis (0,28 %) prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą. Vidutinis tariamas valsartano ir sakubitrilo pasiskirstymo tūris buvo, atitinkamai 75 litrai ir 103 litrai.

Biotransformacija

Sakubitrilą karboksilesterazės 1b ir 1c greitai metabolizuoja į LBQ657; tolesnis reikšmingas LBQ657 metabolizmas nevyksta. Valsartano metabolizmas yra nedidelis, kadangi tik maždaug 20 % suvartotos dozės aptinkama metabolitų pavidalu. Plazmoje nustatyta tik nedidelė hidroksilinto valsartano metabolito koncentracija (< 10 %).

Kadangi CYP450 fermentų nulemtas sakubitrilo ir valsartano metabolizmas yra nereikšmingas, nesitikiama, jog kartu paskyrus CYP450 fermentų aktyvumą keičiančių vaistinių preparatų būtų daroma įtaka sakubitrilo ir valsartano farmakokinetikai.

In vitro atliktų metabolizmo tyrimų duomenys rodo, kad CYP450 fermentų nulemtos vaistinių preparatų sąveikos pasireiškimo tikimybė yra maža, kadangi sakubitrilo/valsartano metabolizme CYP450 fermentai dalyvauja ribotai. Sakubitrilas/valsartanas neskatina ir neslopina CYP450 fermentų.

Eliminacija

Vaistinio preparato skiriant per burną, 52-68 % sakubitrilo (pirmiausia LBQ657 pavidalu) ir maždaug 13 % valsartano bei jo metabolitų išskiriama su šlapimu; 37-48 % sakubitrilo (pirmiausia LBQ657 pavidalu) ir 86 % valsartano bei jo metabolitų išskiriama su išmatomis.

Sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano pašalinimo iš plazmos pusinės eliminacijos laiko ($T_{1/2}$) vidurkiai yra, atitinkamai, maždaug 1,43 valandos, 11,48 valandų ir 9,90 valandų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nuo 24 mg sakubitrilo/26 mg valsartano iki 97 mg sakubitrilo/103 mg valsartano sakubitrilo/valsartano dozių intervaluose sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano farmakokinetikos rodikliai buvo apytiksliai tiesinio pobūdžio.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresnių kaip 65 metų pacientų organizmuose LBQ657 ir valsartano ekspozicijos rodikliai yra, atitinkamai, 42 % ir 30 % didesni nei jaunesnių tiriamųjų asmenų organizmuose.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pastebėta koreliacija tarp inkstų funkcijos ir sisteminės LBQ657 ekspozicijos pacientams, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ($30 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{aGFG} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) ar sunkus ($15 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{aGFG} < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) inkstų funkcijos sutrikimas, organizmuose LBQ657 ekspozicija buvo 1,4 karto ir 2,2 karto didesnė, lyginant su ekspozicijos rodikliais tiems pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($60 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{aGFG} < 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$); pastarieji buvo didžiausia į PARADIGM-HF tyrimą įtrauktų pacientų grupė. Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizmuose valsartano ekspozicija buvo panaši kaip ir pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas. Tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai, kai jiems atliekamos dializės, neatlikta. Tačiau žinoma, kad daug LBQ657 ir valsartano jungiasi su plazmos baltymais, todėl nesitikima, kad jie būtų efektyviai pašalinami dializės metu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, sakubitrilo ekspozicijos padidėjo, atitinkamai, 1,5 karto ir 3,4 karto, LBQ657 ekspozicijos padidėjo 1,5 karto ir 1,9 karto, o valsartano ekspozicijos – 1,2 karto ir 2,1 karto, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais sveikiems asmenims. Tačiau pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, laisvojo LBQ657 koncentracijų ekspozicijos padidėjo, atitinkamai, 1,47 karto ir 3,08 karto, o laisvojo valsartano koncentracijų ekspozicijos padidėjo, atitinkamai, 1,09 karto ir 2,20 karto, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais sveikiems asmenims. Sakubitrilo/valsartano poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bilijinė cirozė ar cholestazė, neiširtas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Lyties įtaka

Sakubitrilo/valsartano (sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano) farmakokinetikos rodikliai vyrų ir moterų organizmuose yra panašūs.

Vaikų populiacija

Sakubitrilo/valsartano farmakokinetikos rodikliai buvo įvertinti širdies nepakankamumu sirgusiems vaikams nuo 1 mėnesio iki <1 metų ir nuo 1 iki <18 metų; duomenys rodo, kad sakubitrilo/valsartano farmakokinetikos savybės vaikams ir suaugusiems pacientams yra panašios.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir poveikio vislumui ikiklinikinių tyrimų (įskaitant su veikliosiomis medžiagomis sakubitrilu ir valsartanu ir (arba) sakubitrilu/valsartanu atliktus tyrimus) duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vislumas, reprodukcija ir vystymasis

Sakubitrilo/valsartano paskyrus organogenezės metu, padažnėjo embrionų ir vaisių žūtis, kai žiurkėms buvo skiriamos ≥ 49 mg sakubitrilo/51 mg valsartano /kg kūno svorio per parą dozės (atitiko $\leq 0,72$ karto mažesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui [DRDŽ], nustatytą pagal AUC rodiklį), o triušiams buvo skiriamos $\geq 4,9$ mg sakubitrilo/5,1 mg valsartano /kg kūno svorio per parą dozės (atitiko 2 kartus didesnę ir 0,03 karto mažesnę dozę nei DRDŽ, nustatytą atitinkamai pagal valsartano ir LBQ657 AUC rodiklius). Nustatytas teratogeninis poveikis, kadangi pastebėta nedažnų vaisiaus hidrocefalijos atvejų, kai triušių patelėms buvo skiriamos joms toksinį poveikį sukėlusios dozės (skiriant $\geq 4,9$ mg sakubitrilo/5,1 mg valsartano /kg kūno svorio per parą sakubitrilo/valsartano dozę). Triušių vaisiams pastebėta širdies ir kraujagyslių pakitimų (daugiausia kardiomegalija), kai triušių patelėms buvo skiriamos joms toksinio poveikio nesukėlusios dozės (1,46 mg sakubitrilo/1,54 mg valsartano/kg kūno svorio per parą). Triušiams pastebėti nedaug padidėję dviejų vaisių skeleto variantų (pakitusios krūtinkaulio formos, dvinario krūtinkaulio kaulėjimo) pasireiškimo dažniai, kai buvo skiriama 4,9 mg sakubitrilo/5,1 mg valsartano/kg kūno svorio per parą sakubitrilo/valsartano dozė. Nepageidaujamas toksinis sakubitrilo/valsartano poveikis embrionams ir vaisiams siejamas su angiotenzino receptorių blokuojančiuoju veikimu (žr. 4.6 skyrių).

Sakubitrilo paskyrus organogenezės metu, nustatyta embrionų ir vaisių žūčių bei toksinis poveikis embrionams ir vaisiams (sumažėjęs vaisių kūno svoris ir skeleto apsigimimai), kai triušių patelėms buvo skiriamos tokios vaistinio preparato dozės, kurios joms sukėlė toksinį poveikį (500 mg/kg kūno svorio per parą; 5,7 karto didesnė dozė nei DRDŽ, nustatyta pagal LBQ657 AUC rodiklį). Pastebėtas nedaug uždelstas generalizuotas kaulėjimas, kai buvo skiriamos > 50 mg/kg kūno svorio per parą dozės. Šis radinys nevertinamas kaip nepageidaujamas. Sakubitrilo paskyrus žiurkėms, nebuvo pastebėta toksinio poveikio jų embrionams ir vaisiams ar teratogeninio poveikio požymių. Nepageidaujamo poveikio embrionams ir vaisiams nesukeliantis sakubitrilo kiekis (angl. *no-observed adverse effect level* – NOAEL) buvo bent 750 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir 200 mg/kg kūno svorio per parą triušiams (2,2 karto didesnis kiekis nei DRDŽ, nustatyta pagal LBQ657 AUC rodiklį).

Su žiurkėmis atliktų poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų duomenimis, kai sakubitrilo buvo skiriamos didelės iki 750 mg/kg kūno svorio per parą dozės (atitiko 2,2 karto didesnę dozę nei DRDŽ, nustatytą pagal AUC rodiklį), o valsartano buvo skiriamos iki 600 mg/kg kūno svorio per parą dozės (atitiko 0,86 karto mažesnę dozę nei DRDŽ, nustatytą pagal AUC rodiklį), nustatyta, kad sakubitrilo/valsartano skiriant organogenezės, gestacijos ir laktacijos metu, gali sutrikti jauniklių vystymasis ir išgyvenimas.

Kiti ikiklinikinių tyrimų duomenys

Sakubitrilas/valsartanas

Sakubitrilo/valsartano poveikis β -amiloido koncentracijai smegenų skystyje ir galvos smegenų audiniuose buvo tirtas jaunoms (2-4 metų) *cynomolgus* beždžionėms, kurioms dvi savaitės buvo skiriama sakubitrilo/valsartano (24 mg sakubitrilo/26 mg valsartano /kg kūno svorio per parą). Šio tyrimo duomenimis nustatyta, kad sumažėjo $A\beta$ klirensas iš *cynomolgus* beždžionių smegenų skysčio, kai nustatyti padidėję $A\beta$ 1-40, $A\beta$ 1-42 ir $A\beta$ 1-38 kiekiai smegenų skystyje; tačiau nenustatyta atitinkamo $A\beta$ kiekių padidėjimo galvos smegenų audiniuose. $A\beta$ 1-40 ir $A\beta$ 1-42 kiekių padidėjimo smegenų skystyje nebuvo pastebėta, atlikus dviejų savaičių trukmės tyrimą su sveikais savanoriais žmonėmis (žr. 5.1 skyrių). Be to, toksinio poveikio tyrimo, kurio metu *cynomolgus* beždžionėms 39 savaitės buvo skiriama 146 mg sakubitrilo/154 mg valsartano /kg kūno svorio per parą sakubitrilo/valsartano dozė, duomenimis galvos smegenų audiniuose nebuvo nustatyta amiloidinių plokštelių buvimo įrodymų. Tačiau šio tyrimo metu amiloido kiekis nebuvo matuojamas kiekybiškai.

Sakubitrilas

Sakubitrilo paskyrus žiurkių jaunikliams (nuo 7-osios iki 70-osios dienos po atsivedimo), sumažėjo su amžiumi susijusios kaulinio audinio masės vystymasis ir kaulų ilgėjimas, kai ekspozicija veikliajam sakubitrilo metabolitui, LBQ657, buvo maždaug 2 kartus didesnė (remiantis AUC rodmeniu) nei nustatytoji vaikams, skiriant klinikinę sakubitrilo/valsartano po 3,1 mg/kg du kartus per parą dozę vaikams. Šių radinių atsiradimo mechanizmas žiurkių jaunikliams ir todėl klinikinė reikšmė vaikų populiacijai nežinomi. Su suaugusiomis žiurkėmis atlikto tyrimo duomenys parodė tik minimalų grįžtamąjį slopinantį poveikį kaulų mineraliniam tankiui, tačiau nestebėta poveikio jokiems kitiems su kaulų augimu susijusiems rodikliams, o tai rodo, kad suaugusiems pacientams nesitikima reikšmingo sakubitrilo poveikio kauliniam audiniui, vaistinio preparato skiriant įprastomis sąlygomis. Tačiau negalima atmesti nedidelio grįžtamojo sakubitrilo poveikio suaugusiems ankstyvajai kaulų lūžių gijimo fazei. Klinikiniai su vaikais atlikto tyrimo (PANORAMA-HF tyrimo) duomenys nerodo, kad sakubitrilas/valsartanas turėtų įtakos kūno svoriui, ūgiui, galvos apimties rodmeniui ir lūžių dažniui. Kaulų mineralinis tankis vaikams šio tyrimo metu nebuvo vertinamas. Ilgalaikiai pediatriiniai duomenys (PANORAMA-HF OLE) neparodė neigiamo sakubitrilo/valsartano poveikio (kaulų augimui ar lūžių dažniui).

Valsartanas

Žiurkių jaunikliams paskyrus valsartano (nuo 7-osios iki 70-osios dienos po atsivedimo), net ir tokios mažos dozės, kaip 1 mg/kg kūno svorio per parą dozė, sukėlė nuolatinius negrįžtamus inkstų pokyčius, kurie pasireiškė kaip tubulinė nefropatija (kartais lydima inkstų kanalėlių epitelio nekrozės) ir dubens išsiplėtimas. Šie inkstų pokyčiai atspindi tikėtiną pernelyg stiprų farmakologinį angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių ir angiotenzino II 1 tipo receptorių blokatorių poveikį; minėtas poveikis stebimas tuomet, jei žiurkėms vaistinio preparato skiriama pirmąsias 13 gyvenimo dienų. Šis laikotarpis atitinka 36 žmonių nėštumo savaites ir retkarčiais žmonėms gali prasitęsti iki 44 savaičių nuo pastojimo. Funkcinis inkstų brendimas yra tebesitęsiantis procesas pirmaisiais vaikų gyvenimo metais. Todėl šių radinių klinikinė reikšmė jaunesniems kaip 1 metų vaikams neatmestina, tuo tarpu ikiklinikinių tyrimų duomenys nerodo su saugumu susijusių problemų vyresniems kaip 1 metų vaikams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė (mažai pakeista)
Krospovidonas, A tipo
Magnio stearatas
Talkas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės plėvelė

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė, 2910 tipo pakaitas (3 mPa·s)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (4000)
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė, 2910 tipo pakaitas (3 mPa·s)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis (4000)

Talkas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė, 2910 tipo pakaitas (3 mPa·s)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis (4000)

Talkas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC lizdinės plokštelės.

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuočių dydžiai: 14, 20, 28, 56 arba 196 plėvele dengtos tabletės ir sudėtinės pakuotės po 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtas tabletes.

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuočių dydžiai: 14, 20, 28, 56, 168 arba 196 plėvele dengtos tabletės ir sudėtinės pakuotės po 168 (3 pakuotės po 56) arba 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtas tabletes.

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuočių dydžiai: 14, 20, 28, 56, 168 arba 196 plėvele dengtos tabletės ir sudėtinės pakuotės po 168 (3 pakuotės po 56) arba 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės

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

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės

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

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkričio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. birželio 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 6 mg/6 mg granulės atidaromose kapsulėse
Entresto 15 mg/16 mg granulės atidaromose kapsulėse

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Entresto 6 mg/6 mg granulės atidaromose kapsulėse

Kiekvienoje kapsulėje yra keturios granulės, kuriose yra 6,1 mg sakubitrilo (*sacubitrilum*) ir 6,4 mg valsartano (*valsartanum*) (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

Entresto 15 mg/16 mg granulės atidaromose kapsulėse

Kiekvienoje kapsulėje yra dešimt granulių, kuriose yra 15,18 mg sakubitrilo (*sacubitrilum*) ir 16,07 mg valsartano (*valsartanum*) (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės atidaromose kapsulėse (granulės kapsulėje)

Granulės yra baltos arba šiek tiek gelsvos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, maždaug 2 mm skersmens. Jos tiekiamos kietojoje kapsulėje, kurią reikia atidaryti prieš vartojimą.

Entresto 6 mg/6 mg granulės atidaromose kapsulėse

Kapsulę sudaro baltos spalvos dangtelis, ant kurio raudonai užrašyta „04“, ir skaidrus korpusas, ant kurio raudonai užrašyta „NVR“. Ant korpuso ir dangtelio atspausdinta rodyklė.

Entresto 15 mg/16 mg granulės atidaromose kapsulėse

Kapsulę sudaro geltonos spalvos dangtelis, ant kurio raudonai užrašyta „10“, ir skaidrus korpusas, ant kurio raudonai užrašyta „NVR“. Ant korpuso ir dangtelio atspausdinta rodyklė.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vaikų širdies nepakankamumas

Entresto skirtas vienerių metų ir vyresnių vaikų ir paauglių simptominio lėtinio širdies nepakankamumo su kairiojo skilvelio sistoline disfunkcija gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Bendrosios rekomendacijos

Entresto negalima skirti kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi (ARB). Dėl galimos angioneurozinės edemos pasireiškimo rizikos, kai vaistinio preparato vartojama kartu su AKF inhibitoriumi, Entresto draudžiama pradėti vartoti bent 36 valandas po gydymo AKF inhibitoriumi nutraukimo (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Entresto sudėtyje esančio valsartano biologinis prieinamumas yra didesnis nei kitų rinkoje esančių tablečių sudėtyje esantis valsartanas (žr. 5.2 skyrių).

Jeigu pacientas praleidžia dozės vartojimą, kitą dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Vaikų širdies nepakankamumas

1 lentelėje nurodyta vaikams rekomenduojama dozė. Rekomenduojamą dozę reikia vartoti per burną du kartus per parą. Dozę reikia didinti iki tikslinės dozės kas 2-4 savaites, priklausomai nuo to, kaip pacientas toleruoja gydymą.

Mažiausioji rekomenduojama dozė yra 6 mg/6 mg. Doses galima suapvalinti didinant ar mažinant iki artimiausios pilnos 6 mg/6 mg ir (arba) 15 mg/16 mg kapsulėmis pasiekiamos dozės. Apvalinant dozę jos didinimo metu, reikia užtikrinti, kad dozę reikia laipsniškai didinti iki tikslinės dozės.

Daugiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams gali būti skiriamos Entresto plėvele dengtos tabletės.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės didinimas

Paciento svoris	Dozės, skiriamos du kartus per parą			
	Pusė pradinės dozės*	Pradinė dozė	Tarpinė dozė	Tikslinė dozė
Mažiau kaip 40 kg sveriantys vaikai	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Bent 40 kg, bet mažiau kaip 50 kg sveriantys vaikai	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Bent 50 kg sveriantys vaikai	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Pusė pradinės dozės rekomenduojama skirti pacientams, kurie nevartoja AKF inhibitorių ar ARB arba vartoja nedideles šių vaistinių preparatų dozes, pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 60 ml/min./1,73 m²), bei tiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. rekomendacijas ypatingoms populiacijoms).

[#] 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg ir 3,1 mg/kg dozės nurodo bendrąjį sakubitrilo ir valsartano kiekį, ir šią dozę reikia suvartoti skiriant granules.

Pacientams, kurie šiuo metu nevartoja AKF inhibitorių ar ARB arba vartoja nedideles šių vaistinių preparatų dozes, rekomenduojama pradėti skirti pusę pradinės dozės. Bent 40 kg, bet mažiau kaip 50 kg sveriantiems vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra po 0,8 mg/kg kūno svorio du kartus per parą (skiriama kaip granulės). Pradėjus gydymą, dozę reikia laipsniškai didinti iki standartinės pradinės dozės, vadovaujantis 1 lentelėje pateikiamomis rekomendacijomis, bei koreguoti kas 3-4 savaites.

Pavyzdžiui, vaikas, sveriantis 25 kg ir anksčiau nevartojęs AKF inhibitorių, turėtų pradėti nuo pusės standartinės pradinės dozės, kuri atitinka 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) du kartus per parą granulių pavidalu. Suapvalinus iki artimiausio pilnų kapsulių skaičiaus, tai atitinka 2 kapsules po 6 mg/6 mg sakubitrilo/valsartano du kartus per parą.

Gydymo negalima pradėti pacientams, kuriems kalio koncentracija serume yra $> 5,3$ mmol/l arba kuriems sistolinis kraujospūdis (SKS) yra < 5 -ojo procentilio, nustatyto pagal paciento amžių. Jeigu pacientas prastai toleruoja vaistinį preparatą (SKS yra < 5 -ojo procentilio, nustatyto pagal paciento amžių, pasireiškia simptominė hipotenzija, hiperkalemija ar inkstų funkcijos sutrikimas), rekomenduojama koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų skyrimą arba laikinai sumažinti Entresto dozę ar laikinai nutraukti jo vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas (aGFG 60-90 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG yra 30-60 ml/min./1,73 m²), reikia apsvarstyti pusės pradinės dozės skyrimą. Kadangi klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 m²), yra labai nedaug (žr. 5.1 skyrių), Entresto šiems pacientams reikia vartoti atsargiai ir rekomenduojama skirti pusę pradinės dozės. Bent 40 kg, bet mažiau kaip 50 kg sveriantiems vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra po 0,8 mg/kg kūno svorio du kartus per parą. Pradėjus gydymą, dozę reikia didinti kas 2-4 savaites, vadovaujantis laipsniško dozės didinimo rekomendacijomis.

Neturima patirties apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga, todėl jiems Entresto skirti nerekomenduojama.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Entresto skiriant pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), dozės koreguoti nereikia.

Klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba kuriems aspartato transaminazės (AST) / alanino transaminazės (ALT) aktyvumo reikšmės yra daugiau kaip du kartus didesnės už viršutinę normos ribą, yra nedaug. Entresto šiems pacientams reikia vartoti atsargiai ir rekomenduojama skirti pusę pradinės dozės (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Bent 40 kg, bet mažiau kaip 50 kg sveriantiems vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra po 0,8 mg/kg kūno svorio du kartus per parą. Pradėjus gydymą, dozę reikia didinti kas 2-4 savaites, vadovaujantis laipsniško dozės didinimo rekomendacijomis.

Entresto draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bilijinė cirozė ar cholestazė (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Entresto saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 1 metų vaikams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Entresto granules reikia vartoti atidarius kapsulę ir jos turinį užbarsčius ant nedidelio kiekio minkšto maisto (1-2 arbatinių šaukštelių). Maistą su granulėmis būtina suvartoti nedelsiant. Pacientams galima skirti 6 mg/6 mg (baltos spalvos dangteliu) arba 15 mg/16 mg (geltonos spalvos dangteliu) kapsulių, arba jų abiejų, kad būtų pasiekta reikiama vaistinio preparato dozė (žr. 6.6 skyrių). Kapsulės negalima nuryti. Tuščią kapsulės kevalą reikia išmesti, jo negalima nuryti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Vartojimas kartu su AKF inhibitoriais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Entresto draudžiama skirti nepaėjus 36 valandoms po gydymo AKF inhibitoriumi nutraukimo.
- Anksčiau nustatyta angioneurozinė edema, kurios pasireiškimas buvo susijęs su ankstesniu AKF inhibitoriaus ar ARB vartojimu (žr. 4.4 skyrių).
- Paveldima ar idiopatinė angioneurozinė edema (žr. 4.4 skyrių).
- Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ($\text{aGFG} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bilijinė cirozė ir cholestazė (žr. 4.2 skyrių).
- Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dviguba renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokada

- Draudžiama skirti sakubitrilo/valsartano derinį su AKF inhibitoriumi dėl padidėjusios angioneurozinės edemos pasireiškimo rizikos (žr. 4.3 skyrių). Sakubitrilo/valsartano draudžiama pradėti skirti bent 36 valandas po paskutiniosios AKF inhibitoriaus dozės vartojimo. Jeigu gydymas sakubitrilu/valsartanu nutraukiamas, AKF inhibitoriaus negalima paskirti bent 36 valandas po paskutiniosios sakubitrilo/valsartano dozės vartojimo (žr. 4.2, 4.3 ir 4.5 skyrius).
- Nerekomenduojama sakubitrilo/valsartano skirti kartu su tiesioginiais renino inhibitoriais, pavyzdžiui, aliskirenu (žr. 4.5 skyrių). Sakubitrilo/valsartano draudžiama skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ($\text{aGFG} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).
- Entresto sudėtyje yra valsartano, todėl jo negalima skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ARB (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Hipotenzija

Gydymo negalima pradėti tol, kol SKS suaugusiems pacientams netaps $\geq 100 \text{ mmHg}$ arba vaikams SKS netaps ≥ 5 -ojo procentilio, nustatyto pagal paciento amžių. Į tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems SKS buvo mažesnis už šias reikšmes (žr. 5.1 skyrių). Gauta pranešimų apie klinikinių tyrimų metu sakubitrilo/valsartano vartojusiems suaugusiems pacientams pasireiškusių simptominės hipotenzijos atvejus (žr. 4.8 skyrių), ypač ≥ 65 metų amžiaus pacientams, taip pat tiems, kurie sirgo inkstų liga arba kuriems buvo mažas SKS ($< 112 \text{ mmHg}$). Pradedant gydymą sakubitrilu/valsartanu arba titruojant jo dozę, reikia reguliariai matuoti kraujospūdį. Pasireiškus hipotenzijai rekomenduojama mažinti sakubitrilo/valsartano dozę arba laikinai nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu (žr. 4.2 skyrių). Reikia apsvarstyti kartu vartojamų diuretikų ar kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų dozės koregavimo bei kitokių hipotenzijos priežasčių (pvz., hipovolemijos) gydymo klausimą. Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tuomet, kai paciento organizme sumažėja skysčių tūris, pavyzdžiui, jam skiriamas gydymas diuretikais, maiste ribojamas druskos kiekis, jis viduriuoja ar vemia. Prieš pradedant skirti sakubitrilo/valsartano, reikia koreguoti natrio ir (arba) skysčių tūrio trūkumą organizme, tačiau būtina atidžiai įvertinti šių koregavimo priemonių naudą ir galimą hipervolemijos riziką.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Vertinant širdies nepakankamumu sergančių pacientų būklę visada reikia ištirti inkstų funkciją. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, yra didesnė hipotenzijos pasireiškimo rizika (žr. 4.2 skyrių). Klinikinės patirties apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis GFG $< 30 \text{ ml/min./1,73m}^2$), yra labai nedaug, todėl šiems pacientams gali būti labai didelė hipotenzijos pasireiškimo rizika (žr. 4.2 skyrių). Neturima patirties apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga, todėl jiems sakubitrilo/valsartano skirti nerekomenduojama.

Inkstų funkcijos pablogėjimas

Sakubitrilo/valsartano vartojimas gali būti susijęs su inkstų funkcijos pablogėjimu. Šią riziką gali dar labiau didinti dehidratacija ar kartu vartojami nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU) (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kurių inkstų funkcija kliniškai reikšmingai susilpnėjusi, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę.

Hiperkalemija

Gydymo negalima pradėti, jeigu kalio koncentracija serume suaugusiems pacientams yra $> 5,4 \text{ mmol/l}$ arba vaikams yra $> 5,3 \text{ mmol/l}$. Sakubitrilo/valsartano vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia hiperkalemijos pasireiškimo rizika, nors taip pat gali pasireikšti ir hipokalemija (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama tirti kalio koncentraciją serume, ypač tiems pacientams, kuriems nustatyta rizikos veiksnių, pavyzdžiui, inkstų funkcijos sutrikimas, cukrinis diabetas ar hipoaldosteronizmas, arba kurių maiste yra didelis kalio kiekis, arba kurie vartoja mineralkortikoidų antagonistų (žr. 4.2 skyrių). Jeigu pasireiškia kliniškai reikšminga hiperkalemija, rekomenduojama koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę, laikinai sumažinti dozę ar laikinai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą. Jeigu kalio koncentracija serume yra $> 5,4 \text{ mmol/l}$, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo klausimą.

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams pasireiškusių angioneurozinės edemos atvejus. Jeigu pasireiškštų angioneurozinė edema, sakubitrilo/valsartano vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, skirti atitinkamą gydymą ir stebėti pacientų būklę, kol jų patiriami požymiai ar simptomai visiškai ir ilgam išnyks. Draudžiama vėl pradėti skirti vaistinio preparato. Tais atvejais, kai buvo patvirtintas angioneurozinės edemos pasireiškimas ir kai patinimas apėmė tik veidą bei lūpas, pacientai paprastai pasveikdavo neskyrus gydymo, tačiau antihistamininių vaistinių preparatų vartojimas gali būti naudingas palengvinant simptomus.

Angioneurozinė edema, pasireiškianti gerklų edema, gali lemti mirtį. Kai edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas ir gali sukelti kvėpavimo takų obstrukciją, reikia nedelsiant paskirti tinkamą gydymą, pvz., skirti 1 mg/1 ml adrenalino tirpalo ($0,3\text{--}0,5 \text{ ml}$) ir (arba) taikyti priemones, būtinas užtikrinant kvėpavimo takų praeinamumą.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirti pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi angioneurozinė edema. Kadangi šiems pacientams gali būti padidėjusi angioneurozinės edemos pasireiškimo rizika, jiems skiriant sakubitrilo/valsartano rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių. Sakubitrilo/valsartano draudžiama skirti pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta angioneurozinė edema, susijusi su ankstesniu AKF inhibitoriaus ar ARB vartojimu, arba kuriems yra paveldima ar idiopatinė angioneurozinė edema (žr. 4.3 skyrių).

Juodaodžiams pacientams yra didesnis polinkis pasireikšti angioneurozinei edemai (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie žarnyno angioneurozinės edemos atvejus, pasireiškusius pacientams, gydytiems angiotenzino II receptorių blokatoriais (įskaitant valsartaną) (žr. 4.8 skyrių). Šiems pacientams pasireiškė pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Nutraukus angiotenzino II receptorių antagonistų vartojimą, simptomai išnyko. Diagnozuvus žarnyno angioneurozinę edemą, reikia nutraukti sakubitrilo/valsartano vartojimą ir pradėti atitinkamą stebėseną, kol simptomai visiškai išnyksta.

Pacientai, kuriems yra inkstų arterijos stenozė

Pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų arterijų stenozė, skiriant sakubitrilo/valsartano gali padidėti šlapalo koncentracija kraujyje bei kreatinino koncentracija serume. Pacientams, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai, taip pat rekomenduojama stebėti inkstų funkciją.

Pacientai, kuriems nustatyta IV funkcinė klasė pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją

Reikia laikytis atsargumo priemonių pradedant skirti gydymą sakubitrilu/valsartanu pacientams, kuriems nustatyta IV funkcinė klasė pagal NYHA klasifikaciją, kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties šios populiacijos pacientams yra nedaug.

B tipo natriuretinis peptidas (BNP)

BNP nėra tinkamas biologinis žymuo vertinant širdies nepakankamumą pacientams, kurie vartoja sakubitrilo/valsartano, kadangi jis yra neprilizino substratas (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba kuriems AST/ALT reikšmės yra daugiau kaip du kartus didesnės už viršutinę normos ribą, yra nedaug. Šiems pacientams gali padidėti vaistinio preparato ekspozicija, o saugumo savybės neištirtos. Dėl to šiems pacientams vaistinio preparato rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Sakubitrilo/valsartano draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bilijinė cirozė ar cholestazė (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 4.3 skyrių).

Psichikos sutrikimai

Su sakubitrilo/valsartano vartojimu buvo siejami psichikos sutrikimų reiškiniai, tokie kaip haliucinacijos, paranoja ir miego sutrikimai, pasireiškę psichozės atvejų kontekste. Jei pacientas patiria tokių reiškinių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti sakubitrilo/valsartano vartojimą.

Natris

Šio vaistinio preparato 97 mg/103 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika, dėl kurios nustatytos kontraindikacijos

AKF inhibitoriai

Sakubitrilo/valsartano draudžiama vartoti kartu su AKF inhibitoriais, kadangi kartu slopinant nepriliziną (NEP) ir AKF gali padidėti angioneurozinės edemos pasireiškimo rizika. Sakubitrilo/valsartano negalima skirti nepraėjus 36 valandoms po paskutiniosios AKF inhibitoriaus dozės vartojimo. AKF inhibitoriaus negalima skirti nepraėjus 36 valandoms po paskutiniosios sakubitrilo/valsartano dozės vartojimo (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Aliskirenas

Sakubitrilo/valsartano draudžiama skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ($\text{aGFG} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių). Nerekomenduojama sakubitrilo/valsartano skirti kartu su tiesioginiais renino inhibitoriais, pavyzdžiui, aliskirenu (žr. 4.4 skyrių). Sakubitrilo/valsartano ir aliskireno derinio vartojimas gali būti susijęs su didesniu nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, hipotenzijos, hiperkalemijos ir pablogėjusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) pasireiškimo dažniu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sąveika, dėl kurios vaistinių preparatų vartoti kartu nerekomenduojama

Sakubitrilo/valsartano sudėtyje yra valsartano, todėl jo negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ARB (žr. 4.4 skyrių).

Sąveika, dėl kurios reikia laikytis atsargumo priemonių

OATP1B1 ir OATP1B3 substratai, pvz., statinai

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad sakubitrilas slopina OATP1B1 ir OATP1B3 nešiklius. Todėl skiriant Entresto gali padidėti OATP1B1 ir OATP1B3 substratų, tokių kaip statinai, sisteminės ekspozicijos. Kartu skiriant sakubitrilo/valsartano, atorvastatino ir jo metabolitų C_{max} rodikliai padidėjo iki 2 kartų, o AUC rodikliai – iki 1,3 karto. Sakubitrilo/valsartano vartojant kartu su statiniais reikia laikytis atsargumo priemonių. Kliniškai svarbios sąveikos nepastebėta, kai simvastatino buvo skiriama kartu su Entresto.

PDE5 inhibitoriai, įskaitant sildenafilį

Hipertenzija sergantiems pacientams, vartojant sakubitrilo/valsartano nusistovėjus pusiausvyrinėms koncentracijoms, papildomai paskyrus vienkartinę sildenafilio dozę, kraujospūdis sumažėjo reikšmingai labiau nei stebėta tais atvejais, kai buvo vartojama vien sakubitrilo/valsartano. Todėl tais atvejais, kai sakubitrilo/valsartano vartojantiems pacientams pradedama skirti sildenafilio ar kitokio PDE5 inhibitoriaus, reikia laikytis atsargumo priemonių.

Kalis

Skiriant kartu su kalį organizme sulaikančiais diuretikais (triamterenu, amiloridu), mineralokortikoidų antagonistais (pvz., spironolaktonu, eplerenonu), kalio papildais, druskos pakaitalais, kurių sudėtyje yra kalio, arba kitais vaistiniais preparatais (pvz., heparinu) gali padidėti kalio ir kreatinino koncentracija serume. Jeigu sakubitrilo/valsartano skiriama kartu su minėtais vaistiniais preparatais, rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją serume (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU), įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius

Senyviems asmenims, pacientams, kurių organizme yra sumažėjęs skysčių tūris (įskaitant vartojančiuosius diuretikų), arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, sakubitrilo/valsartano vartojant kartu su NVPNU, gali padidėti inkstų funkcijos sutrikimo rizika. Todėl sakubitrilo/valsartano kartu su NVPNU vartojantiems pacientams reikia tirti inkstų funkciją, kai pradedama skirti šių vaistinių preparatų ar koreguojama jų dozė (žr. 4.4 skyrių).

Ličio vaistiniai preparatai

Skiriant ličio vaistinių preparatų kartu su AKF inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais, įskaitant sakubitrilo/valsartanu, stebėtas laikinas ličio koncentracijos serume padidėjimas ir toksinio poveikio pasireiškimas. Todėl tokio vaistinių preparatų derinio vartoti nerekomenduojama. Jeigu šio vaistinių preparatų derinio vartoti būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio koncentraciją serume. Jeigu su šiais vaistiniais preparatais taip pat yra vartojama diuretikų, toksinio ličio poveikio rizika gali dar labiau padidėti.

Furozemidas

Sakubitrilo/valsartano paskyrus kartu su furozemidu, nepasireiškė jokio poveikio sakubitrilo/valsartano farmakokinetikai, tačiau furozemido C_{max} ir AUC rodikliai sumažėjo, atitinkamai, 50 % ir 28 %. Nors nenustatyta reikšmingo šlapimo tūrio pokyčio, sumažėjo natrio ekskrecija su šlapimu per 4 valandas ir 24 valandas po šių vaistinių preparatų vartojimo kartu. PARADIGM-HF klinikinio tyrimo metu sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams vidutinė furozemido paros dozė nuo pradinių reikšmių iki tyrimo pabaigos nepakito.

Nitratai, pvz., nitroglicerinas

Sąveikos tarp sakubitrilo/valsartano ir į veną leidžiamo nitroglicerino, vertinant kraujospūdžio sumažėjimą, nenustatyta. Nitroglicerino ir sakubitrilo/valsartano vartojant kartu, širdies susitraukimų dažnis pakito 5 kartais per minutę, lyginant su šiuo dažniu skiriant vien nitroglicerino. Panašus poveikis širdies susitraukimų dažniui gali pasireikšti ir tuomet, kai sakubitrilo/valsartano skiriama kartu su po liežuviu, per burną ar per odą vartojamais nitratais. Paprastai dozės koreguoti nereikia.

OATP ir MRP2 nešikliai

Veiklusis sakubitrilo metabolitas (LBQ657) ir valsartanas yra OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ir OAT3 substratai; valsartanas taip pat yra MRP2 substratas. Todėl sakubitrilo/valsartano skiriant kartu su OATP1B1, OATP1B3, OAT3 inhibitoriais (pvz., rifampicinu, ciklosporinu), OAT1 inhibitoriais (pvz., tenofoviru, cidofoviru) ar MRP2 inhibitoriais (pvz., ritonaviru), gali padidėti LBQ657 ar valsartano sisteminė ekspozicija. Kartu su Entresto pradedant vartoti tokių vaistinių preparatų ar baigiant gydymą jais, reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių.

Metforminas

Sakubitrilo/valsartano skiriant kartu su metforminu, pastarojo C_{max} ir AUC rodikliai sumažėjo po 23 %. Klinikinė tokių pakitimų reikšmė nežinoma. Todėl pradedant skirti gydymą sakubitrilo/valsartanu pacientams, kurie vartoja metformino, reikia įvertinti klinikinę šių pacientų būklę.

Nereikšminga sąveika

Kliniškai reikšmingos sąveikos nebuvo stebėta, kai sakubitrilo/valsartano buvo skiriama kartu su digoksinu, varfarinu, hidrochlorotiazidu, amlodipinu, omeprazolu, karvediloliu, arba su levonorgestrelis ir etinilestradiolis deriniu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Sakubitrilo/valsartano nerekomenduojama vartoti pirmuoju nėštumo trimestru, o antruoju ir trečiuoju trimestrais jo vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Valsartanas

Epidemiologiniai duomenys apie teratogeninio poveikio riziką AKF inhibitorių vartojant pirmuoju nėštumo trimestru nėra baigtiniai; tačiau negalima atmeti nedaug padidėjusios rizikos. Nors neturima jokių kontroliuojamųjų epidemiologinių duomenų apie ARB vartojimo keliamą riziką, panaši rizika gali pasireikšti ir skiriant šios grupės vaistinių preparatų. Išskyrus tuos atvejus, kai būtina tęsti gydymą ARB, ketinančioms pastoti moterims reikia keisti gydymą į alternatyvius vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, kurių vartojimo nėštumo metu saugumo savybės yra nustatytos. Nustačius nėštumą, gydymą ARB reikia nedelsiant nutraukti ir, prireikus, skirti alternatyvų gydymą. Žinoma, kad antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami ARB sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (susilpnėja inkstų funkcija, pasireiškia oligohidramnionas, sulėtėja kaukolės kaulėjimas) ir naujagimiui (pasireiškia inkstų nepakankamumas, hipotenzija, hiperkalemija).

Jeigu ARB buvo vartota nuo antrojo nėštumo trimestro, rekomenduojama atlikti ultragarsinį tyrimą ir ištirti inkstų funkciją bei kaukolę. Kūdikius, kurių motinos vartojo ARB, reikia atidžiai stebėti dėl hipotenzijos pasireiškimo (žr. 4.3 skyrių).

Sakubitrilas

Neturima duomenų apie sakubitrilo vartojimą nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Sakubitrilas/valsartanas

Neturima duomenų apie sakubitrilo/valsartano vartojimą nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti sakubitrilo/valsartano tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Riboti duomenys rodo, kad sakubitrilo ir jo veikliojo metabolito LBQ657 į motinos pieną išsiskiria labai mažais kiekiais - apskaičiuota santykinė sakubitrilo dozė kūdikiams yra 0,01 % ir 0,46 % veikliojo metabolito LBQ657, kai žindančioms moterims skiriama 24 mg/26 mg sakubitrilo/valsartano dozė du kartus per parą. Tie patys duomenys parodė, kad valsartano kiekis buvo žemiau apatinės aptikimo ribos. Nėra pakankamai duomenų apie sakubitrilo/valsartano poveikį naujagimiams ar kūdikiams. Kadangi žindomiems naujagimiams/kūdikiams gali kilti nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika, žindančioms moterims Entresto skirti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie sakubitrilo/valsartano poveikį žmonių vaisingumui neturima. Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu skiriant šio vaistinio preparato, jų visumo sutrikimų nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sakubitrilas/valsartanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vairuojant transporto priemones ar valdant mechanizmus reikia atsižvelgti į tai, kad retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai gydymo sakubitrilo/valsartano metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems buvo hipotenzija (17,6 %), hiperkalemija (11,6 %) ir sutrikusi inkstų funkcija (10,1 %) (žr. 4.4 skyrių). Gauta pranešimų apie sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams pasireiškusius angioneurozinės edemos atvejus (0,5 %) (žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia pateikiant dažniausias, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė	Pirmenybinis terminas	Dažnio kategorija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperkalemija*	Labai dažnas
	Hipokalemija	Dažnas
	Hipoglikemija	Dažnas
	Hiponatremija	Nedažnas
Psichikos sutrikimai	Haliucinacijos**	Retas
	Miego sutrikimai	Retas
	Paranoja	Labai retas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Dažnas
	Galvos skausmas	Dažnas
	Apalpimas (sinkopė)	Dažnas
	Nuo padėties priklausantis svaigulys	Nedažnas
	Mioklonija	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Svaigimas (<i>vertigo</i>)	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija*	Labai dažnas
	Ortostatinė hipotenzija	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažnas
	Pykinimas	Dažnas
	Gastritas	Dažnas
	Žarnyno angioneurozinė edema	Labai retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas	Nedažnas
	Išbėrimas	Nedažnas
	Angioneurozinė edema*	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Inkstų funkcijos sutrikimas*	Labai dažnas
	Inkstų nepakankamumas (inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų nepakankamumas)	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Dažnas
	Astenija	Dažnas

*Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą.

**Įskaitant klausos ir regos haliucinacijas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie angioneurozinės edemos pasireišimo atvejus sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams. PARADIGM-HF klinikinio tyrimo metu angioneurozinė edema pasireiškė 0,5 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų, lyginant su 0,2 % dažniu vartojusiesiems enalaprilio. Didesnis angioneurozinės edemos pasireišimo dažnis pastebėtas juodaodžiams pacientams, kurie vartojo sakubitrilo/valsartano (2,4 %) arba enalaprilio (0,5 %) (žr. 4.4 skyrių).

Hiperkalemija ir kalio kiekis serume

PARADIGM-HF tyrimo metu hiperkalemija ir didesnė kaip 5,4 mmol/l kalio koncentracija serume nustatytos, atitinkamai, 11,6 % ir 19,7 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų bei 14,0 % ir 21,1 % vartojusiųjų enalaprilio.

Kraujospūdis

PARADIGM-HF tyrimo metu hipotenzija ir kliniškai reikšmingai sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (< 90 mmHg ir sumažėjęs > 20 mmHg nuo pradinių reikšmių) nustatyti, atitinkamai, 17,6 % ir 4,76 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų, lyginant su 11,9 % ir 2,67 % vartojusiųjų enalaprilio.

Sutrikusi inkstų funkcija

PARADIGM-HF tyrimo metu inkstų funkcijos sutrikimas pasireiškė 10,1 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų bei 11,5 % vartojusiųjų enalaprilio.

Vaikų populiacija

PANORAMA-HF tyrimo metu sakubitrilo/valsartano saugumo savybės buvo ištirtos atlikus atsitiktinių imčių, veikliuolu vaistiniu preparatu kontroliuojamą, 52 savaičių trukmės tyrimą su 375 vaikais, kuriems buvo nustatytas širdies nepakankamumas (ŠN) ir kurių amžius buvo nuo 1 mėnesio iki < 18 metų, poveikį lyginant su enalaprilium. 215 pacientų, įtrauktų į ilgalaikį atvirą testinį tyrimą (PANORAMA-HF OLE), gydymo trukmės mediana buvo 2,5 metų, o pacientai buvo gydomi iki 4,5 metų. Nustatytos saugumo savybės abiejų tyrimų metu buvo panašios į nustatytąsias savybes suaugusiems pacientams. Saugumo savybių duomenų pacientams nuo 1 mėnesio iki < 1 metų yra nedaug.

Turima nedaug saugumo savybių duomenų vaikams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas arba vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas **naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie vaistinio preparato perdozavimo atvejus žmonėms yra nedaug. Tyrimų su sveikais suaugusiais savanoriais metu buvo tiriamos vienkartinė 583 mg sakubitrilo/617 mg valsartano dozė bei kartotinės dozės po 437 mg sakubitrilo/463 mg valsartano (skiriant 14 dienų) ir jos buvo gerai toleruojamos.

Kadangi vartojant sakubitrilo/valsartano mažėja kraujospūdis, perdozavus labiausiai tikėtinas simptomas yra hipotenzija. Tokiu atveju reikia skirti simptominių gydymą.

Dėl didelio jungimosi su baltymais nesitikima, kad šį vaistinį preparatą būtų galima pašalinti hemodializės metu (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai; angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB), kiti deriniai, ATC kodas – C09DX04

Veikimo mechanizmas

Sakubitrilui/valsartanui būdingas veikimo mechanizmas, kai jo sudėtyje esančio provaistinio preparato sakubitrilo veiklusis metabolitas LBQ657 veikia kaip angiotenzino receptoriaus neprilizino inhibitorius, kartu slopindamas nepriliziną (neutralią endopeptidazę; NEP), o valsartanas blokuoja angiotenzino II 1-ojo tipo (AT1) receptorių. Širdies nepakankamumu sergantiems pacientams vartojant sakubitrilo/valsartano, teigiamai veikiama širdies ir kraujagyslių sistema, o tai priklauso nuo LBQ657 sukeliama neprilizino skaidomų baltymų (pavyzdžiui, natriuretinio peptido – NP) kiekio padidėjimo ir nuo valsartano sukeliama angiotenzino II poveikio slopinimo. NP poveikis pasireiškia aktyvuojant su membrana susijungusius guanililciklazės receptorių, dėl to padidėja antrinių signalų perdavimo tarpininko ciklinio guanozinmonofosfato (cGMP) koncentracija, dėl to gali būti skatinama vazodilatacija, natriurezė bei diurezė, didinami glomerulų filtracijos greitis ir inkstų kraujotaka, slopinamas renino ir aldosterono išskyrimas, mažinamas simpatinis aktyvumas bei skatinamas antihipertrofinis ir antifibrozinis poveikis.

Valsartanas selektyviai blokuoja AT1 receptorių ir tokiu būdu slopina žalingą angiotenzino II poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams, o taip pat slopina nuo angiotenzino II priklausomą aldosterono išskyrimą. Tai apsaugo nuo ilgalaikio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvinimo, kuris lemia vazokonstrikciją, natrio ir skysčių sulaikymą inkstuose, ląstelių augimo ir proliferacijos aktyvavimą bei dėl to pasireiškiantį adaptavimąsi bloginantį širdies ir kraujagyslių sistemos remodeliavimąsi.

Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis sakubitrilo/valsartano poveikis buvo įvertintas sveikiems savanoriams ir širdies nepakankamumu sergantiems pacientams paskyrus vienkartinę ir kartotinę vaistinio preparato dozę; nustatyta, kad jis atitinka neprilizino slopinimo kartu su RAAS blokada poveikį. 7 dienų trukmės tyrimo metu sakubitrilo/valsartano paskyrus pacientams, kuriems buvo sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija (sŠIS), ir poveikį lyginant su valsartanu nustatyta, kad iš pradžių padidėjo natriurezė, padidėjo cGMP kiekis šlapime bei sumažėjo tarpinio proatrialinio natriuretinio peptido (angl. *mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*; *MR-proANP*) ir N-terminalę turinčio pirminio hormono smegenų natriuretinio peptido (angl. *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*; *NT-proBNP*) koncentracijos plazmoje, lyginant su šiais rodikliais vartojusiesiems valsartano. 21 dienos trukmės tyrimo metu sakubitrilo/valsartano paskyrus pacientams, kuriems buvo sŠIS, nustatyti reikšmingai padidėję ANP ir cGMP kiekiai šlapime bei cGMP koncentracija plazmoje, taip pat sumažėjusios NT-proBNP, aldosterono ir endotelino-1 koncentracijos plazmoje, lyginant su prieš pradedant tyrimą buvusiais rodikliais. Taip pat buvo blokuojamas AT1 receptorių, o šį poveikį rodė padidėjęs renino aktyvumas plazmoje ir padidėjusi renino koncentracija plazmoje. PARADIGM-HF tyrimo duomenimis, vartojant sakubitrilo/valsartano sumažėjo NT-proBNP koncentracija plazmoje ir padidėjo BNP koncentracija plazmoje bei cGMP kiekis šlapime, lyginant su šiais rodikliais vartojusiesiems enalaprilio. PANORAMA-HF tyrimo duomenimis, NT-proBNP koncentracijos sumažėjimas, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, buvo nustatytas po 4 ir 12 savaičių, vartojant sakubitrilo/valsartano (40,2 % ir 49,8 %) bei enalaprilio (18,0 % ir 44,9 %). Tyrimo metu NT-proBNP koncentracijos reikšmės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, ir toliau mažėjo, o po 52 savaičių sumažėjo 65,1 % vartojant sakubitrilo/valsartano bei 61,6 % vartojant enalaprilio. BNP nėra tinkamas biologinis žymuo vertinant širdies nepakankamumą pacientams, kurie vartoja sakubitrilo/valsartano, kadangi BNP yra neprilizino substratas (žr. 4.4 skyrių). NT-proBNP nėra neprilizino substratas, todėl jis yra tinkamesnis biologinis žymuo.

Atlikus išsamų klinikinį tyrimą su sveikais savanoriais vyrais siekiant įvertinti sakubitrilo/valsartano poveikį QTc intervalui nustatyta, kad vienkartinę 194 mg sakubitrilo/206 mg valsartano ir 583 mg sakubitrilo/617 mg valsartano dozių vartojimas neturėjo poveikio širdies repolarizacijai.

Neprilizinas yra vienas iš daugelio fermentų, kurie dalyvauja β -amiloido ($A\beta$) pašalinime iš galvos smegenų ir smegenų skysčio. Sveikiems asmenims dvi savaites skiriant sakubitrilo/valsartano po 194 mg sakubitrilo/206 mg valsartano dozę vieną kartą per parą, nustatytas padidėjęs $A\beta$ 1-38 kiekis smegenų skystyje, lyginant su šiuo kiekiu vartojusiesiems placebo; tačiau nenustatyta $A\beta$ 1-40 ir $A\beta$ 1-42 koncentracijų smegenų skystyje pokyčių. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma (žr. 5.3 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg ir 97 mg/103 mg stiprumai kai kuriuose šaltiniuose nurodyti kaip 50 mg, 100 mg ar 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, pagrindinis 3 fazės tyrimas buvo tarptautinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kuriame dalyvavo 8 442 pacientai ir kurio metu buvo lyginamas sakubitrilo/valsartano bei enalaprilio poveikis. Abiejų šių vaistinių preparatų kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo širdies nepakankamumo buvo skiriama lėtiniu širdies nepakankamumu (II-IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) sirgusiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo nustatyta sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija (kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija [KSIF] ≤ 40 %, vėliau šis rodiklis pakoreguotas į ≤ 35 %). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų ar hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo (ŠN) rodiklis. Į tyrimą atrankos laikotarpiu nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems SKS buvo < 100 mmHg, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 m²) arba kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, todėl vaistinio preparato poveikis šiems pacientams perspektyviai neiširtas.

Prieš pradėdami dalyvauti tyrime pacientai buvo gerai gydomi įprastiniais vaistiniais preparatais, įskaitant AKF inhibitorius ar ARB (> 99 %), beta adrenoblokatorius (94 %), mineralokortikoidų antagonistus (58 %) ir diuretikus (82 %). Stebėjimo trukmės mediana buvo 27 mėnesiai, o pacientai buvo gydomi iki 4,3 metų.

Pacientams reikėjo nutraukti jų vartojamus AKF inhibitorius ar ARB, tuomet jie buvo įtraukiami į nuoseklų viengubai koduotą įvadinį tyrimo laikotarpį, kurio metu jiems buvo skiriamas gydymas po 10 mg enalaprilio du kartus per parą, o vėliau skiriamas viengubai koduotas gydymas po 100 mg sakubitrilo/valsartano du kartus per parą, didinant dozę iki po 200 mg du kartus per parą (informacija apie vaistinių preparatų vartojimo nutraukimą šiuo laikotarpiu pateikta 4.8 skyriuje). Po to pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir dvigubai koduoto tyrimo laikotarpiu jiems buvo skiriama arba po 200 mg sakubitrilo/valsartano, arba po 10 mg enalaprilio du kartus per parą [sakubitrilo/valsartano (n = 4 209); enalaprilio (n = 4 233)].

Vidutinis tiriamosios populiacijos amžius buvo 64 metai, o 19 % pacientų buvo 75 metų ar vyresni. Atsitiktinės atrankos metu 70 % pacientų buvo nustatyta II klasės pagal NYHA klasifikaciją būklė, 24 % pacientų nustatyta III klasės, o 0,7 % pacientų – IV klasės pagal NYHA būklė. Vidutinis KSIF rodiklis buvo 29 %, o 963 pacientams (11,4 %) tyrimo pradžioje KSIF buvo > 35 %, bet ≤ 40 %.

Sakubitrilo/valsartano vartojusiųjų grupėje tyrimo pabaigoje 76 % pacientų vis dar buvo skiriama tikslinė dozė – po 200 mg vaistinio preparato du kartus per parą (vidutinė paros dozė buvo 375 mg). Enalaprilio vartojusiųjų grupėje tyrimo pabaigoje 75 % pacientų vis dar buvo skiriama tikslinė dozė – po 10 mg du kartus per parą (vidutinė paros dozė buvo 18,9 mg).

Nustatyta, kad sakubitrilas/valsartanas buvo veiksmingesnis nei enalaprilis, vertinant mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) ar hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo (ŠN) rizikos sumažėjimą iki 21,8 % bei lyginant su šiuo rodikliu enalaprilio vartojusiems pacientams (26,5 %). Absoliučios rizikos sumažėjimas buvo 4,7 %, vertinant sudėtinį mirtingumo dėl ŠKL ar hospitalizavimo dėl ŠN rodiklį, 3,1 % vertinant vien mirtingumą nuo ŠKL ir 2,8 % vertinant vien pirmąjį hospitalizavimą dėl ŠN. Santykinės rizikos sumažėjimas buvo 20 %, lyginant su enalaprilio poveikiu (žr. 3 lentelę). Šis poveikis buvo nustatytas anksti ir išliko viso tyrimo laikotarpiu (žr. 1 pav.). Abu minėti sudėtiniai rodikliai prisidėjo prie rizikos sumažėjimo. Staigos mirties atvejai sudarė 45 % mirčių dėl ŠKL atvejų ir jų skaičius sumažėjo 20 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų grupėje, lyginant su enalaprilio vartojusiųjų grupe (rizikos santykis [RS] 0,80, p = 0,0082). Širdies sistolinis nepakankamumas lėmė 26 % mirčių dėl ŠKL atvejų ir jų skaičius sumažėjo 21 % sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų grupėje, lyginant su enalaprilio vartojusiųjų grupe (RS 0,79, p = 0,0338).

Šis rizikos sumažėjimas buvo nuosekliai stebimas visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal lytį, amžių, rasę, geografinį regioną, NYHA (II/III) klasę, išstūmimo frakciją, inkstų nepakankamumą, cukrinio diabeto ar hipertenzijos anamnezę, ankstesnį gydymą nuo širdies nepakankamumo bei prieširdžių virpėjimą.

Skiriant sakubitrilo/valsartano taip pat pagerėjo išgyvenimo rodikliai, t. y., reikšmingai 2,8 % sumažėjo mirtingumas dėl bet kokios priežasties (sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams: 17 %; vartojusiems enalaprilio: 19,8 %). Santykinės rizikos sumažėjimas buvo 16 %, lyginant su enalaprilio poveikiu (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Vaistinių preparatų poveikis, vertinant pagal pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį, jos sudėtinius rodiklius ir mirtingumą dėl bet kokios priežasties per 27 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpio medianą

	Sakubitrilas/ valsartanas N = 4 187 [#] n (%)	Enalaprilis N = 4 212 [#] n (%)	Rizikos santykis (95 % PI)	Santyki- nės rizikos sumažė- jimas	p reikšmė ***
Pirminė sudėtinė vertinamoji baigtis, sudaryta iš mirtingumo dėl ŠKL ir hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo rodiklių*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Atskiri pirminės sudėtinės vertinamosios baigties rodikliai					
Mirtingumas dėl ŠKL**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Pirmasis hospitalizavimas dėl širdies nepakankamumo	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Antrinė vertinamoji baigtis					
Mirtingumas dėl bet kokios priežasties	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

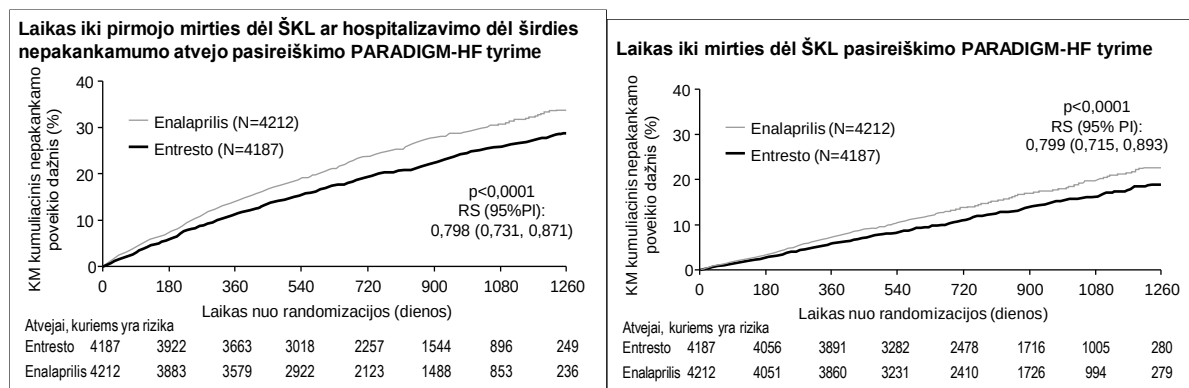
*Pirminė vertinamoji baigtis buvo apibrėžiama kaip laikas iki pirmojo įvykio (mirtingumo dėl ŠKL ar hospitalizavimo dėl ŠN) pasireiškimo.

**Į mirtingumo dėl ŠKL rodiklio analizę buvo įtraukiami visi pacientai, kurie mirė iki duomenų analizės datos, nepriklausomai nuo anksčiau buvusių hospitalizavimo atvejų.

***Vienakrypčio p reikšmė.

[#] Išsamios analizės imtis.

1 pav. Kaplan-Meier kreivės, vaizduojančios pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį ir mirtingumo dėl ŠKL rodiklį



TITRATION

TITRATION tyrimas buvo 12 savaičių trukmės saugumo savybių ir toleravimo įvertinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 538 pacientai, sirgę lėtiniu širdies nepakankamumu (II-IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) su sutrikusia sistoline funkcija (kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija $\leq 35\%$). Prieš įtraukiant į tyrimą šie pacientai nevartojo AKF inhibitorių ar ARB arba jiems buvo skiriamos įvairios šių vaistinių preparatų dozės. Pacientams buvo skiriama pradinė sakubitrilo/valsartano dozė po 50 mg du kartus per parą, kuri buvo didinama iki po 100 mg du kartus per parą, o vėliau iki tikslinės po 200 mg du kartus per parą dozės, pasirenkant arba 3 savaičių trukmės, arba 6 savaičių trukmės dozės didinimo schemą.

Didesnei daliai pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą nevartojo AKF inhibitorių ar ARB arba kuriems buvo skiriamos nedidelės šių vaistinių preparatų dozės (atitinkančios mažesnę kaip 10 mg enalaprilio paros dozę), buvo pasiekta ir išlaikyta po 200 mg sakubitrilo/valsartano dozė tuomet, kai ji buvo didinama per 6 savaites (84,8 %), lyginant su tuo atveju, kai dozė buvo didinama per 3 savaites (73,6 %). Iš viso 76 % pacientų buvo pasiekta ir išlaikyta tikslinė sakubitrilo/valsartano dozė po 200 mg du kartus per parą, kai per 12 savaičių trukmės tyrimo laikotarpį nereikėjo mažinti dozės ar laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Vaikų populiacija

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF buvo 3 fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu buvo lyginamas sakubitrilo/valsartano ir enalaprilio poveikis 375 vaikams nuo 1 mėnesio iki < 18 metų amžiaus su širdies nepakankamumu, pasireiškusio dėl sisteminės kairiojo skilvelio sistolinės disfunkcijos ($KSIF \leq 45\%$ arba frakcinio sutrumpėjimo rodmuo $\leq 22,5\%$). Pagrindinis tyrimo tikslas buvo siekis nustatyti, ar sakubitrilo/valsartano poveikis yra geresnis už enalaprilio poveikį ŠN sergantiems vaikams per 52 savaičių gydymo laikotarpį, analizuojant apibendrintą kategorinę vertinamąją baigtį. Apibendrinta kategorinė pirminė vertinamoji baigtis buvo apskaičiuota klasifikuojant pacientus (nuo blogiausios iki geriausios išeities) pagal klinikinius reiškinius, tokius kaip mirtis, mechaninių gyvybę gelbstinčių priemonių taikymas, įrašymas į skubios širdies transplantacijos sąrašą, ŠN pablogėjimas, funkcinio gebėjimo įvertinimas (NYHA/ROSS balai) ir pacientų patiriami ŠN simptomai (remiantis Bendrojo pacientų išpūdžio skale [angl. *Patient Global Impression Scale*, PGIS]). Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta sisteminė dešiniojo skilvelio disfunkcija ar vieno skilvelio širdies, bei pacientai, kuriems nustatyta restrikcinė ar hipertrofinė kardiomiopatija. Tikslinė palaikomoji sakubitrilo/valsartano dozė buvo po 2,3 mg/kg du kartus per parą vaikams nuo 1 mėnesio iki < 1 metų ir po 3,1 mg/kg du kartus per parą vaikams nuo 1 iki < 18 metų, tačiau skiriant ne didesnę nei po 200 mg du kartus per parą dozę. Tikslinė palaikomoji enalaprilio dozė buvo po 0,15 mg/kg du kartus per parą vaikams nuo 1 mėnesio iki < 1 metų ir po 0,2 mg/kg du kartus per parą vaikams nuo 1 iki < 18 metų, tačiau skiriant ne didesnę nei po 10 mg du kartus per parą dozę.

I šį tyrimą buvo įtraukta 9 pacientai nuo 1 mėnesio iki < 1 metų, 61 pacientas nuo 1 iki < 2 metų, 85 pacientai nuo 2 iki < 6 metų ir 220 pacientų nuo 6 iki < 18 metų. Tyrimo pradžioje 15,7 % pacientų buvo priskirti I klasei pagal NYHA/ROSS klasifikaciją, 69,3 % buvo priskirti II klasei, 14,4 % buvo priskirti III klasei, o 0,5 % buvo priskirti IV klasei. Vidutinis KSIF rodmuo buvo 32 %. Dažniausia širdies nepakankamumą sukėlusią priežastį buvo susijusi su kardiomiopatija (63,5 %). Prieš įtraukiant į tyrimą pacientai daugiausia buvo gydomi AKF inhibitoriais arba ARB (93 %), beta adrenoblokatoriais (70 %), aldosterono antagonistais (70 %) ir diuretikais (84 %).

Apibendrintos kategorinės pirminės vertinamosios baigties šansų santykis pagal *Mann-Whitney* buvo 0,907 (95 % PI 0,72, 1,14), ir šis rodmuo skaitine verte buvo palankesnis sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams (žr. 4 lentelę). Sakubitrilo/valsartano ir enalaprilio vartojusiems pacientams nustatytas panašus kliniškai reikšmingas pagerėjimas, analizuojant antrines vertinamąsias baigtis, t. y. NYHA/ROSS klasės ir PGIS skalės įvertinimo balo pokyčius nuo pradinių reikšmių. 52-ąją savaitę nustatyti tokie NYHA/ROSS funkcinės klasės pokyčiai nuo pradinių reikšmių: pagerėjimas 37,7 % ir 34,0 %; nepakitęs įvertinimas 50,6 % ir 56,6 %; pablogėjimas 11,7 % ir 9,4 % pacientų atitinkamai sakubitrilo/valsartano ir enalaprilio vartojusiųjų grupėse. Nustatyti panašūs ir PGIS skalės įvertinimo balų pokyčiai nuo pradinių reikšmių: pagerėjimas 35,5 % ir 34,8 %; nepakitęs įvertinimas 48,0 % ir 47,5 %; pablogėjimas 16,5 % ir 17,7 % pacientų atitinkamai sakubitrilo/valsartano ir enalaprilio vartojusiųjų grupėse. Abejose tiriamosiose grupėse nustatyta reikšmingai sumažėjusi NT-proBNP koncentracija, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. NT-proBNP koncentracijos sumažėjimo mastas, vartojant Entresto, buvo panašus į nustatytąjį suaugusiems širdies nepakankamumu sirgusiems pacientams PARADIGM-HF tyrimo metu. Kadangi sakubitrilo/valsartano vartojusiems pacientams PARADIGM-HF tyrimo metu buvo nustatytos geresnės išeitys ir mažesnės NT-proBNP koncentracijos, NT-proBNP koncentracijos sumažėjimas buvo siejamas su simptominiu ir funkciniu pagerėjimu, nustatytu PANORAMA-HF tyrimo metu lyginant su pradinėmis reikšmėmis, ir tai leido pagrįstai daryti išvadą apie klinikinę naudą širdies nepakankamumu sergantiems vaikams. Jaunesnių kaip 1 metų pacientų buvo per mažai, kad būtų galima įvertinti sakubitrilo/valsartano veiksmingumą šioje amžiaus grupėje.

4 lentelė. Gydomo poveikis analizuojant pirminę kategorinę vertinamąją baigtį PANORAMA-HF tyrimo metu

	Sakubitrilas/valsartanas N = 187	Enalaprilis N = 188	Gydymo poveikis
Apibendrinta kategorinė pirminė vertinamoji baigtis	Palankaus rezultato išeitys (%)*	Palankaus rezultato išeitys (%)*	Šansų santykis** (95 % PI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

*Skirto gydymo palankaus rezultato arba *Mann-Whitney* rezultato išeičių (MWP) tikimybė buvo apskaičiuota remiantis pagerėjusių pacientų procentine dalimi poromis, lyginant apibendrintą kategorinę balą tarp sakubitrilo/valsartano vartojusių pacientų ir enalaprilio vartojusiųjų grupių (kiekvienas didesnis balas vertinamas kaip „vienas pagerėjimo balas“, o kiekvienas lygus įvertinimas vertinamas kaip „pusė pagerėjimo balo“).

***Mann-Whitney* šansų santykis buvo apskaičiuotas įvertintą enalaprilio MWP rezultatą, padalinus iš apskaičiuoto sakubitrilo/valsartano MWP rezultato, kai šansų santykis < 1 rodo geresnį sakubitrilo/valsartano poveikį, o > 1 rodo geresnį enalaprilio poveikį.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sakubitrilo/valsartano sudėtyje esantis valsartanas yra biologiškai prieinamesnis nei kitų rinkoje esančių tablečių sudėtyje esantis valsartanas; 26 mg, 51 mg ir 103 mg sakubitrilo/valsartano sudėtyje esančio valsartano atitinka 40 mg, 80 mg ir 160 mg kitų rinkoje esančių tablečių sudėtyje esančio valsartano.

Vaikų populiacija

Sakubitrilo/valsartano farmakokinetikos rodikliai buvo įvertinti širdies nepakankamumu sirgusiems vaikams nuo 1 mėnesio iki <1 metų ir nuo 1 iki < 18 metų; duomenys rodo, kad sakubitrilo/valsartano farmakokinetikos savybės vaikams ir suaugusiems pacientams yra panašios.

Suaugusiųjų populiacija

Absorbcija

Pavartojus per burną, sakubitrilas/valsartanas suskaidomas į valsartaną ir provaistinį preparatą sakubitrilą. Sakubitrilas vėliau metabolizuojamas į veiklųjį metabolitą LBQ657. Didžiausiosios šių medžiagų koncentracijos plazmoje susidaro, atitinkamai, po 2 valandų, 1 valandos ir 2 valandų. Apskaičiuota, kad absoliutus per burną paskirto sakubitrilo ir valsartano biologinis prieinamumas yra, atitinkamai daugiau kaip 60 % ir 23 %.

Sakubitrilo/valsartano skiriant du kartus per parą, pusiausvyrinės sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano koncentracijos nusistovi per tris paras. Nusistovėjus pusiausvyrinėms koncentracijoms, sakubitrilas ir valsartanas reikšmingai nesiakumuliuoja, tuo tarpu LBQ657 akumuliacijos rodiklis yra 1,6 karto. Skiriant valgio metu, kliniškai reikšmingų sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano sisteminių ekspozicijų pokyčių nepastebėta. Sakubitrilo/valsartano galima vartoti valgio metu ar nevalgus.

Pasiskirstymas

Daug sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano susijungia su plazmos baltymais (94-97 %). Remiantis ekspozicijų plazmoje ir smegenų skystyje palyginimu nustatyta, kad tik nedidelis LBQ657 kiekis (0,28 %) prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą. Vidutinis tariamas valsartano ir sakubitrilo pasiskirstymo tūris buvo, atitinkamai 75 litrai ir 103 litrai.

Biotransformacija

Sakubitrilą karboksilesterazės 1b ir 1c greitai metabolizuoja į LBQ657; tolesnis reikšmingas LBQ657 metabolizmas nevyksta. Valsartano metabolizmas yra nedidelis, kadangi tik maždaug 20 % suvartotos dozės aptinkama metabolitų pavidalu. Plazmoje nustatyta tik nedidelė hidroksilinto valsartano metabolito koncentracija (< 10 %).

Kadangi CYP450 fermentų nulemtas sakubitrilo ir valsartano metabolizmas yra nereikšmingas, nesitikima, jog kartu paskyrus CYP450 fermentų aktyvumą keičiančių vaistinių preparatų būtų daroma įtaka sakubitrilo ir valsartano farmakokinetikai.

In vitro atliktų metabolizmo tyrimų duomenys rodo, kad CYP450 fermentų nulemtos vaistinių preparatų sąveikos pasireiškimo tikimybė yra maža, kadangi sakubitrilo/valsartano metabolizme CYP450 fermentai dalyvauja ribotai. Sakubitrilas/valsartanas neskatina ir neslopina CYP450 fermentų.

Eliminacija

Vaistinio preparato skiriant per burną, 52-68 % sakubitrilo (pirmiausia LBQ657 pavidalu) ir maždaug 13 % valsartano bei jo metabolitų išskiriama su šlapimu; 37-48 % sakubitrilo (pirmiausia LBQ657 pavidalu) ir 86 % valsartano bei jo metabolitų išskiriama su išmatomis.

Sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano pašalinimo iš plazmos pusinės eliminacijos laiko ($T_{1/2}$) vidurkiai yra, atitinkamai, maždaug 1,43 valandos, 11,48 valandų ir 9,90 valandų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nuo 24 mg sakubitrilo/26 mg valsartano iki 97 mg sakubitrilo/103 mg valsartano sakubitrilo/valsartano dozių intervaluose sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano farmakokinetikos rodikliai buvo apytiksliai tiesinio pobūdžio.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pastebėta koreliacija tarp inkstų funkcijos ir sisteminės LBQ657 ekspozicijos pacientams, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ($30 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{aGFG} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) ar sunkus ($15 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{aGFG} < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) inkstų funkcijos sutrikimas, organizmuose LBQ657 ekspozicija buvo 1,4 karto ir 2,2 karto didesnė, lyginant su ekspozicijos rodikliais tiems pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($60 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{aGFG} < 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$); pastarieji buvo didžiausia į PARADIGM-HF tyrimą įtrauktų pacientų grupė. Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizmuose valsartano ekspozicija buvo panaši kaip ir pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas. Tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai, kai jiems atliekamos dializės, neatlikta. Tačiau žinoma, kad daug LBQ657 ir valsartano jungiasi su plazmos baltymais, todėl nesitikima, kad jie būtų efektyviai pašalinami dializės metu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, sakubitrilo ekspozicijos padidėjo, atitinkamai, 1,5 karto ir 3,4 karto, LBQ657 ekspozicijos padidėjo 1,5 karto ir 1,9 karto, o valsartano ekspozicijos – 1,2 karto ir 2,1 karto, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais sveikiems asmenims. Tačiau pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, laisvojo LBQ657 koncentracijų ekspozicijos padidėjo, atitinkamai, 1,47 karto ir 3,08 karto, o laisvojo valsartano koncentracijų ekspozicijos padidėjo, atitinkamai, 1,09 karto ir 2,20 karto, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais sveikiems asmenims. Sakubitrilo/valsartano poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bilijinė cirozė ar cholestazė, neištirtas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Lyties įtaka

Sakubitrilo/valsartano (sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano) farmakokinetikos rodikliai vyrų ir moterų organizmuose yra panašūs.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir poveikio vislumui ikiklinikinių tyrimų (įskaitant su veikliosiomis medžiagomis sakubitrilo ir valsartano ir (arba) sakubitrilo/valsartano atliktus tyrimus) duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vislumas, reprodukcija ir vystymasis

Sakubitrilo/valsartano paskyrus organogenezės metu, padažnėjo embrionų ir vaisių žūtis, kai žiurkėms buvo skiriamos $\geq 49 \text{ mg sakubitrilo/51 mg valsartano /kg kūno svorio per parą dozės}$ (atitiko $\leq 0,72$ karto mažesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui [DRDŽ], nustatytą pagal AUC rodiklį), o triušiams buvo skiriamos $\geq 4,9 \text{ mg sakubitrilo/5,1 mg valsartano /kg kūno svorio per parą dozės}$ (atitiko 2 kartus didesnę ir 0,03 karto mažesnę dozę nei DRDŽ, nustatytą atitinkamai pagal valsartano ir LBQ657 AUC rodiklius). Nustatytas teratogeninis poveikis, kadangi pastebėta nedažnų vaisiaus hidrocefalijos atvejų, kai triušių patelėms buvo skiriamos joms toksinį poveikį sukėlusios dozės (skiriant $\geq 4,9 \text{ mg sakubitrilo/5,1 mg valsartano /kg kūno svorio per parą sakubitrilo/valsartano dozę}$). Triušių vaisiams pastebėta širdies ir kraujagyslių pakitimų (daugiausia kardiomegalija), kai triušių patelėms buvo skiriamos joms toksinio poveikio nesukėlusios dozės ($1,46 \text{ mg sakubitrilo/1,54 mg valsartano/kg kūno svorio per parą}$). Triušiams pastebėti nedaug padidėję dviejų vaisių skeleto variantų (pakitusios krūtinkaulio formos, dvinario krūtinkaulio kaulėjimo) pasireiškimo dažniai, kai buvo skiriama $4,9 \text{ mg sakubitrilo/5,1 mg valsartano/kg kūno svorio per parą sakubitrilo/valsartano dozė}$. Nepageidaujamas toksinis sakubitrilo/valsartano poveikis embrionams ir vaisiams siejamas su angiotenzino receptorių blokuojančiuoju veikimu (žr. 4.6 skyrių).

Sakubitrilo paskyrus organogenezės metu, nustatyta embrionų ir vaisių žūčių bei toksinis poveikis embrionams ir vaisiams (sumažėjęs vaisių kūno svoris ir skeleto apsigimimai), kai triušių patelėms buvo skiriamos tokios vaistinio preparato dozės, kurios joms sukėlė toksinį poveikį (500 mg/kg kūno svorio per parą; 5,7 karto didesnė dozė nei DRDŽ, nustatyta pagal LBQ657 AUC rodiklį). Pastebėtas nedaug uždelstas generalizuotas kaulėjimas, kai buvo skiriamos > 50 mg/kg kūno svorio per parą dozės. Šis radinys nevertinamas kaip nepageidaujamas. Sakubitrilo paskyrus žiurkėms, nebuvo pastebėta toksinio poveikio jų embrionams ir vaisiams ar teratogeninio poveikio požymių.

Nepageidaujamo poveikio embrionams ir vaisiams nesukeliantis sakubitrilo kiekis (angl. *no-observed adverse effect level* – NOAEL) buvo bent 750 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir 200 mg/kg kūno svorio per parą triušiams (2,2 karto didesnis kiekis nei DRDŽ, nustatyta pagal LBQ657 AUC rodiklį).

Su žiurkėmis atliktų poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų duomenimis, kai sakubitrilo buvo skiriamos didelės iki 750 mg/kg kūno svorio per parą dozės (atitiko 2,2 karto didesnę dozę nei DRDŽ, nustatytą pagal AUC rodiklį), o valsartano buvo skiriamos iki 600 mg/kg kūno svorio per parą dozės (atitiko 0,86 karto mažesnę dozę nei DRDŽ, nustatytą pagal AUC rodiklį), nustatyta, kad sakubitrilo/valsartano skiriant organogenezės, gestacijos ir laktacijos metu, gali sutrikti jauniklių vystymasis ir išgyvenimas.

Kiti ikiklinikinių tyrimų duomenys

Sakubitrilas/valsartanas

Sakubitrilo/valsartano poveikis β -amiloido koncentracijai smegenų skystyje ir galvos smegenų audiniuose buvo tirtas jaunoms (2-4 metų) *cynomolgus* beždžionėms, kurioms dvi savaites buvo skiriama sakubitrilo/valsartano (24 mg sakubitrilo/26 mg valsartano /kg kūno svorio per parą). Šio tyrimo duomenimis nustatyta, kad sumažėjo A β klirensas iš *cynomolgus* beždžionių smegenų skysčio, kai nustatyti padidėję A β 1-40, A β 1-42 ir A β 1-38 kiekiai smegenų skystyje; tačiau nenustatyta atitinkamo A β kiekių padidėjimo galvos smegenų audiniuose. A β 1-40 ir A β 1-42 kiekių padidėjimo smegenų skystyje nebuvo pastebėta, atlikus dviejų savaičių trukmės tyrimą su sveikais savanoriais žmonėmis (žr. 5.1 skyrių). Be to, toksinio poveikio tyrimo, kurio metu *cynomolgus* beždžionėms 39 savaites buvo skiriama 146 mg sakubitrilo/154 mg valsartano /kg kūno svorio per parą sakubitrilo/valsartano dozė, duomenimis galvos smegenų audiniuose nebuvo nustatyta amiloidinių plokštelių buvimo įrodymų. Tačiau šio tyrimo metu amiloido kiekis nebuvo matuojamas kiekybiškai.

Sakubitrilas

Sakubitrilo paskyrus žiurkių jaunikliams (nuo 7-osios iki 70-osios dienos po atsivedimo), sumažėjo su amžiumi susijusios kaulinio audinio masės vystymasis ir kaulų ilgėjimas, kai ekspozicija veikliajam sakubitrilo metabolitui, LBQ657, buvo maždaug 2 kartus didesnė (remiantis AUC rodmeniu) nei nustatytoji vaikams, skiriant klinikinę sakubitrilo/valsartano po 3,1 mg/kg du kartus per parą dozę vaikams. Šių radinių atsiradimo mechanizmas žiurkių jaunikliams ir todėl klinikinė reikšmė vaikų populiacijai nežinomi. Su suaugusiomis žiurkėmis atlikto tyrimo duomenys parodė tik minimalų grįžtamąjį slopinantį poveikį kaulų mineraliniam tankiui, tačiau nestebėta poveikio jokiems kitiems su kaulų augimu susijusiems rodikliams, o tai rodo, kad suaugusiems pacientams nesitikima reikšmingo sakubitrilo poveikio kauliniam audiniui, vaistinio preparato skiriant įprastomis sąlygomis. Tačiau negalima atmesti nedidelio grįžtamojo sakubitrilo poveikio suaugusiems ankstyvajai kaulų lūžių gijimo fazei. Klinikiniai su vaikais atlikto tyrimo (PANORAMA-HF tyrimo) duomenys nerodo, kad sakubitrilas/valsartanas turėtų įtakos kūno svoriui, ūgiui, galvos apimties rodmeniui ir lūžių dažniui. Kaulų mineralinis tankis vaikams šio tyrimo metu nebuvo vertinamas. Ilgalaikiai pediatriniai duomenys (PANORAMA-HF OLE) neparodė neigiamo sakubitrilo/valsartano poveikio (kaulų) augimui ar lūžių dažniui.

Valsartanas

Žiurkių jaunikliams paskyrus valsartano (nuo 7-osios iki 70-osios dienos po atsivedimo), net ir tokios mažos dozės, kaip 1 mg/kg kūno svorio per parą dozė, sukėlė nuolatinius negrįžtamus inkstų pokyčius, kurie pasireiškė kaip tubulinė nefropatija (kartais lydimi inkstų kanalėlių epitelio nekrozės) ir dubens išsiplėtimas. Šie inkstų pokyčiai atspindi tikėtiną pernelyg stiprų farmakologinį angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių ir angiotenzino II 1 tipo receptorių blokatorių poveikį; minėtas poveikis stebimas tuomet, jei žiurkėms vaistinio preparato skiriama pirmąsias 13 gyvenimo dienų. Šis laikotarpis atitinka 36 žmonių nėštumo savaites ir retkarčiais žmonėms gali prasitęsti iki 44 savaičių nuo pastojimo. Funkcinis inkstų brendimas yra tebesitęsiantis procesas pirmaisiais vaikų gyvenimo metais. Todėl šių radinių klinikinė reikšmė jaunesniems kaip 1 metų vaikams neatmestina, tuo tarpu ikiklinikinių tyrimų duomenys nerodo su saugumu susijusių problemų vyresniems kaip 1 metų vaikams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Granulės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Talkas

Plėvelė

Bazinis butilintas metakrilato kopolimeras
Talkas
Stearino rūgštis
Natrio laurilsulfatas

Kapsulės kevalo sudėtis

Entresto 6 mg/6 mg granulės atidaromose kapsulėse

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)

Entresto 15 mg/16 mg granulės atidaromose kapsulėse

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

Šelakas
Propilenglikolis
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Amoniako tirpalas (koncentruotas)
Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PA/Al/PVC lizdinės plokštelės

Entresto 6 mg/6 mg granulės atidaromose kapsulėse

Pakuotės dydis: 60 kapsulių

Entresto 15 mg/16 mg granulės atidaromose kapsulėse

Pakuotės dydis: 60 kapsulių

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vartojimas vaikams

Pacientams ir jų globėjams būtina nurodyti, kad kapsulę (-es) reikia atidaryti atsargiai, kad būtų išvengta kapsulės turinio išbarstymo ar išsisklaidymo ore. Rekomenduojama kapsulę laikyti spalvotu dangteliu aukštyn ir tuomet nuimti dangtelį nuo kapsulės korpuso.

Kapsulės turinį reikia užbarstyti ant 1-2 arbatinių šaukštelių tūrio minkšto maisto nedideliame indelyje.

Maistą su granulėmis būtina suvartoti nedelsiant.

Tuščią kapsulės apvaskalą reikia nedelsiant išmesti.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Entresto 6 mg/6 mg granulės atidaromose kapsulėse

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granulės atidaromose kapsulėse

EU/1/15/1058/024

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkričio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. birželio 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Plèvele dengtos tabletės

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vokietija

Granulės atidaromose kapsulėse

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 24 mg/26 mg tabletėje yra 24,3 mg sakubitrilo ir 25,7 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
196 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/001	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/1058/008	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1058/009	20 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1058/010	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/1058/018	196 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės, galima sutrumpinta forma, jei to reikia dėl techninių priežasčių

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 24 mg/26 mg tabletėje yra 24,3 mg sakubitrilo ir 25,7 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/017 196 plėvele dengtos tabletės (7 pakuotės po 28)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės, galima sutrumpinta forma, jei to reikia dėl techninių priežasčių

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 24 mg/26 mg tabletėje yra 24,3 mg sakubitrilo ir 25,7 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/017

196 plėvele dengtos tabletės (7 pakuotės po 28)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės, galima sutrumpinta forma, jei to reikia dėl techninių priežasčių

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 24 mg/26 mg tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 49 mg/51 mg tabletėje yra 48,6 mg sakubitrilo ir 51,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
168 plėvele dengtos tabletės
196 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/002	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/1058/003	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/1058/011	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1058/012	20 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1058/019	168 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/1058/020	196 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės, galima sutrumpinta forma, jei to reikia dėl techninių priežasčių

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 49 mg/51 mg tabletėje yra 48,6 mg sakubitrilo ir 51,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė: 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/004	168 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės po 56)
EU/1/15/1058/013	196 plėvele dengtos tabletės (7 pakuotės po 28)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės, galima sutrumpinta forma, jei to reikia dėl techninių priežasčių

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 49 mg/51 mg tabletėje yra 48,6 mg sakubitrilo ir 51,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.
56 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/004
EU/1/15/1058/013

168 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės po 56)
196 plėvele dengtos tabletės (7 pakuotės po 28)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės, galima sutrumpinta forma, jei to reikia dėl techninių priežasčių

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 49 mg/51 mg tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 97 mg/103 mg tabletėje yra 97,2 mg sakubitrilo ir 102,8 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
168 plėvele dengtos tabletės
196 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/005	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/1058/006	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/1058/014	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1058/015	20 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1058/021	168 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/1058/022	196 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės, galima sutrumpinta forma, jei to reikia dėl techninių priežasčių

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ LANGELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 97 mg/103 mg tabletėje yra 97,2 mg sakubitrilo ir 102,8 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė: 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/007

168 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės po 56)

EU/1/15/1058/016

196 plėvele dengtos tabletės (7 pakuotės po 28)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės, galima sutrumpinta forma, jei to reikia dėl techninių priežasčių

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 97 mg/103 mg tabletėje yra 97,2 mg sakubitrilo ir 102,8 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.
56 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/007

168 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės po 56)

EU/1/15/1058/016

196 plėvele dengtos tabletės (7 pakuotės po 28)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės, galima sutrumpinta forma, jei to reikia dėl techninių priežasčių

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 97 mg/103 mg tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 6 mg/6 mg granulės atidaromose kapsulėse
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 4 granulės, kuriose yra 6,1 mg sakubitrilo ir 6,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės atidaromose kapsulėse

60 kapsulių, kurių kiekvienoje yra 4 granulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Atidarykite kapsulę ir užbarstykite granules ant maisto.
Kapsulių negalima nuryti.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/023

60 kapsulių, kurių kiekvienoje yra 4 granulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entresto 6 mg/6 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 6 mg/6 mg granulės kapsulėje
sacubitrilum/valsartanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Kapsulių negalima nuryti.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 15 mg/16 mg granulės atidaromose kapsulėse
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 10 granulių, kuriose yra 15,18 mg sakubitrilo ir 16,07 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės atidaromose kapsulėse

60 kapsulių, kurių kiekvienoje yra 10 granulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Atidarykite kapsulę ir užbarstykite granules ant maisto.
Kapsulių negalima nuryti.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1058/024 60 kapsulių, kurių kiekvienoje yra 10 granulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entresto 15 mg/16 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entresto 15 mg/16 mg granulės kapsulėje
sacubitrilum/valsartanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Kapsulių negalima nuryti.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės
Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės
Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės
sakubitrilas/valsartanas (*sacubitrilum/valsartanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Entresto ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Entresto
3. Kaip vartoti Entresto
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Entresto
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Entresto ir kam jis vartojamas

Entresto yra vaistas širdžiai, kurio sudėtyje yra angiotenzino receptoriaus neprilizino inhibitorius. Jis išskiria dvi veikliąsias medžiagas, sakubitrilą ir valsartaną.

Entresto vartojamas ilgai trunkančiu širdies nepakankamumu sergantiems suaugusiems, vaikams ir paaugliams (vienerių metų ir vyresniems) gydyti.

Ilgai trunkantis širdies nepakankamumas pasireiškia, kai širdis nusilpsta ir negali išstumti pakankamai kraujo į plaučius ir kitas kūno sritis. Dažniausi širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys, silpnumas, nuovargis ir kulkšnių patinimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Entresto

Entresto vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija sakubitrilui, valsartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate kitokio tipo vaistų, vadinamų angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais (pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio ar ramiprilio), kurie vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui ar širdies nepakankamumui gydyti. Jeigu vartojote AKF inhibitoriaus, palaukite bent 36 valandas po paskutiniosios šio vaisto dozės suvartojimo prieš pradėdami vartoti Entresto (žr. skyrelį „Kiti vaistai ir Entresto“);
- jeigu Jums kada nors anksčiau vartojant AKF inhibitorių ar angiotenzino receptorių blokatorių (ARB) (pavyzdžiui, valsartano, telmisartano ar irbesartano) buvo pasireiškusi reakcija, vadinama angioneurozine edema (greitas patinimas po oda tokiose vietose kaip veidas, gerklė, rankos ir kojos, kuris gali būti pavojingas gyvybei, jei gerklės patinimas blokuoja kvėpavimo takus);
- jeigu anksčiau esate sirgę angioneurozine edema, kuri yra paveldima arba kurios priežastis nežinoma (idiopatinė);

- jeigu sergate cukriniu diabetu arba jeigu Jums yra sutrikusi inkstų funkcija ir Jūs gydomi kraujospūdį mažinančiu vaistu, kurio sudėtyje yra aliskireno (žr. skyrelį „Kiti vaistai ir Entresto“);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu ilgiau kaip 3 mėnesius esate nėščia (žr. skyrelį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, nevartokite Entresto ir kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Entresto arba šio vaisto vartojimo metu:

- jeigu vartojate angiotenzino receptorių blokatorių (ARB) arba aliskireno (žr. skyrelį „Entresto vartoti negalima“);
- jeigu Jums kada nors anksčiau buvo pasireiškusį angioneurozinę edemą (žr. skyrelį „Entresto vartoti negalima“ ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jei pavartojus Entresto jaučiate pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą arba viduriavimą. Dėl tolesnio gydymo nuspręskite Jūsų gydytojas. Nenustokite vartoti Entresto pats;
- jeigu Jums yra sumažėjęs kraujospūdis arba vartojate bet kokių kitų kraujospūdį mažinančių vaistų (pavyzdžiui, šlapimą varančių vaistų (diuretikų)), arba Jus vargina vėmimas ar viduriavimas, ypač tuomet, jeigu Jūs esate 65 metų ar vyresni, arba jeigu Jūs sergate inkstų liga ir Jums yra sumažėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums yra inkstų liga;
- jeigu Jums nustatyta dehidracija (skysčių trūkumas organizme);
- jeigu Jūsų inkstų kraujagyslė yra susiaurėjusi;
- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu Jums Entresto vartojimo metu pasireiškia haliucinacijos, paranoja arba pakinta miego įpročiai.
- jeigu Jums yra hiperkalemija (padidėjęs kalio kiekis kraujyje);
- jeigu Jūs sergate širdies nepakankamumu, klasifikuojamu pagal NYHA IV klasę (negalite užsiimti jokia fizine veikla be diskomforto ir gali pasireikšti simptomai net ilsintis).

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Entresto apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Gydymosi Entresto metu gydytojas gali reguliariai tirti kalio ir natrio kiekį Jūsų kraujyje. Gydytojas taip pat gali patikrinti Jūsų kraujospūdį gydymo pradžioje ir didinant vaisto dozes.

Vaikams ir paaugliams

Negalima vaisto vartoti jaunesniems kaip 1 metų vaikams, kadangi vaisto poveikis šios amžiaus grupės pacientams neištirtas. Vienerių metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems mažiau nei 40 kg, šis vaistas bus skiriamas granuliu farmacinė forma (vietoje tablečių).

Kiti vaistai ir Entresto

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Gali reikėti keisti Jūsų vartojamą vaisto dozę, imtis kitų atsargumo priemonių arba net nutraukti vieno iš vaistų vartojimą. Tai ypač svarbu, jeigu vartojate toliau išvardytų vaistų:

- AKF inhibitorių. Entresto kartu su AKF inhibitoriais vartoti negalima. Jeigu vartojote AKF inhibitoriaus, palaukite bent 36 valandas po paskutiniosios šio vaisto dozės suvartojimo prieš pradėdami vartoti Entresto (žr. skyrelį „Entresto vartoti negalima“). Jeigu nustojote vartoti Entresto, palaukite bent 36 valandas po paskutiniosios Entresto dozės suvartojimo prieš pradėdami vartoti AKF inhibitoriaus;
- kitų širdies nepakankamumui gydyti ar kraujospūdžiui mažinti skirtų vaistų, pavyzdžiui, angiotenzino receptorių blokatorių ar aliskireno (žr. skyrelį „Entresto vartoti negalima“);
- kai kurių statiniais vadinamų vaistų, kurie vartojami padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti (pavyzdžiui, atorvastatino);

- sildenafilio, tadalafilio, vardenafilio arba avanafilio, erekcijos sutrikimui ar plaučių hipertenzijai gydyti vartojamų vaistų;
- vaistų, kurie didina kalio kiekį kraujyje. Tokiems vaistams priklauso kalio papildai, druskos pakaitalai, kurių sudėtyje yra kalio, kalį organizme sulaikantys vaistai ir heparinas;
- skausmą malšinančių vaistų, kurie vadinami nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) arba selektyviaisiais ciklooksigenazės-2 (Cox-2) inhibitoriais. Jeigu vartojate vieno iš šių vaistų, skirdamas Jums gydymą ar koreguodamas vaisto dozę gydytojas gali paskirti atlikti Jūsų inkstų funkcijos tyrimus (žr. skyrelį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- ličio preparatų, tam tikro tipo psichikos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų;
- furozemido, kuris priklauso diuretikais vadinamų vaistų grupei ir kuris vartojamas išskiriamo šlapimo kiekiui didinti;
- nitroglicerino, krūtinės anginai gydyti vartojamo vaisto;
- tam tikro tipo (rifamicino grupės) antibiotikų, ciklosporino (vartojamo siekiant apsaugoti nuo persodintų organų atmetimo) ar priešvirusinių vaistų, pvz., ritonaviro (vartojamo ŽIV infekcijai ar AIDS gydyti);
- metformino, cukriniam diabetui gydyti vartojamo vaisto.

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Entresto apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Privalote pasakyti gydytojui, jeigu manote, kad esate nėščia arba galite pastoti. Paprastai gydytojas patars Jums nutraukti šio vaisto vartojimą prieš pastojant arba iškart po to, kai sužinosite, jog esate nėščia. Taip pat gydytojas patars vietoje Entresto vartoti kito vaisto.

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, o jo draudžiama vartoti, jeigu esate nėščia ilgiau kaip 3 mėnesius, kadangi vaistas gali sukelti labai žalingą poveikį Jūsų kūdikiui, jeigu jo vartosite po trečiojo nėštumo mėnesio.

Žindymas

Entresto žindančioms motinoms vartoti nerekomenduojama. Jeigu žindote kūdikį arba planuojate pradėti jį žindyti, apie tai pasakykite gydytojui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Prieš pradėdami vairuoti transporto priemones, valdyti įrenginius ar mechanizmus arba užsiimdami kita veikla, kuri reikalauja susikaupimo, įsitikinkite, kad žinote, kaip Entresto Jus veikia. Jeigu vartodami šio vaisto jaučiate svaigulį ar didelį nuovargį, nevairuokite transporto priemonių ar dviračio bei nevaldykite kokių nors įrengimų ar mechanizmų.

Entresto sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 97 mg/103 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Entresto

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Suaugusiesiems

Paprastai gydymą pradėsite vartodami po 24 mg/26 mg arba 49 mg/51 mg tablečių dozę du kartus per parą (vieną tabletę vartosite ryte, o kitą – vakare). Gydytojas nuspręs, kokią tiksliai pradinę dozę Jums paskirti, remdamasis Jūsų anksčiau vartotais vaistais ir kraujo spaudimo rodikliais. Vėliau gydytojas koreguos Jūsų vartojamą vaisto dozę kas 2-4 savaites, priklausomai nuo Jūsų organizmo atsako į gydymą, kol nustatys geriausiai Jums tinkančią dozę.

Įprastai rekomenduojama tikslinė šio vaisto dozė yra po 97 mg/103 mg du kartus per parą (vieną tabletę vartojant ryte, o kitą – vakare).

Vaikams ir paaugliams (vienerių metų ir vyresniems)

Jūsų (arba Jūsų vaiko) gydytojas nuspręs, kokią pradinę dozę paskirti, remdamasis kūno svoriu ir kitais veiksniais, įskaitant anksčiau vartotus vaistus. Gydytojas kas 2-4 savaites koreguos dozę, kol nustatys geriausiai tinkančią dozę.

Entresto reikia vartoti du kartus per parą (vieną tabletę vartojant ryte, o kitą – vakare).

Entresto plėvele dengtos tabletės nėra skirtos vartoti vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg. Šiems pacientams gali būti skiriamos Entresto granulės.

Entresto vartojantiems pacientams gali sumažėti kraujospūdis (pasireikšti svaigulys, galvos sukimasis), padidėti kalio kiekis kraujyje (tai nustatoma gydytojui paskyrus atlikti Jūsų kraujo tyrimą) arba sutrikti inkstų funkcija. Jeigu taip atsitiktų, gydytojas gali sumažinti bet kurių kitų Jūsų kartu vartojamų vaistų dozę, laikinai sumažinti vartojamą Entresto dozę arba visiškai nutraukti gydymą Entresto.

Nurykite tabletes užgerdami stikline vandens. Entresto galima vartoti valgio metu ar nevalgius. Dalyti ar smulkinti tablečių nerekomenduojama.

Ką daryti pavartojus per didelę Entresto dozę?

Jeigu netyčia pavartojote per didelę Entresto dozę arba jeigu kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jeigu Jums pasireiškia stiprus svaigulys ir (arba) alpimas, kaip galėdami greičiau apie tai pasakykite gydytojui ir atsigulkite.

Pamiršus pavartoti Entresto

Vaisto rekomenduojama vartoti kasdien tuo pačiu metu. Tačiau jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, tiesiog vartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Entresto

Nustojus vartoti Entresto, Jūsų būklė gali pablogėti. Nenutraukite vaisto vartojimo, nebent tai padaryti nurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs.

- Nutraukite Entresto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėsite bet kokį veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas. Tai gali būti angioneurozinės edemos požymiai (nedažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai

Jeigu bet kuris iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinų tampa sunkiu, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs kraujospūdis, kuris gali sukelti simptomus, tokius kaip svaigulys ir galvos sukimasis (hipotenzija);
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje, nustatomas atlikus kraujo tyrimą (hiperkalemija);
- sutrikusi inkstų funkcija (inkstų nepakankamumas).

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- kosulys;
- svaigulys;
- viduriavimas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, nustatomas atlikus kraujo tyrimą (anemija);
- nuovargis;
- (ūminis) netinkama inkstų veikla (inkstų nepakankamumas);
- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, nustatomas atlikus kraujo tyrimą (hipokalemija);
- galvos skausmas;
- apalpimas (sinkopė);
- silpnumas (astenija);
- šleikštulys (pykinimas);
- sumažėjęs kraujospūdis (svaigulys, galvos sukimasis) stojantis iš sėdimos ar gulimos padėties;
- skrandžio uždegimas (pilvo skausmas, pykinimas);
- sukimosi pojūtis (galvos svaigimas);
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje, nustatomas atlikus kraujo tyrimą (hipoglikemija).

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- alerginė reakcija su išbėrimu ir niežėjimu (padidėjęs jautrumas);
- svaigulys stojantis iš sėdimos padėties (posturalinis galvos svaigimas);
- mažas natrio kiekis kraujyje, nustatomas atlikus kraujo tyrimą (hiponatremija).

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- matymas, girdėjimas ar jautimas dalykų, kurių nėra (haliucinacijos);
- pakitę miego įpročiai (miego sutrikimas).

Labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- paranoja;
- žarnyno angioneurozinė edema: tinimas žarnyne, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- staigus ir nevalingas raumenų susitraukimas (mioklonija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Entresto

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista ar esant sugadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Entresto sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra sakubitrilas ir valsartanas.
 - Kiekvienoje 24 mg/26 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 24,3 mg sakubitrilo ir 25,7 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).
 - Kiekvienoje 49 mg/51 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 48,6 mg sakubitrilo ir 51,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).
 - Kiekvienoje 97 mg/103 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 97,2 mg sakubitrilo ir 102,8 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos: tabletės šerdyje yra mikrokristalinė celiuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, krospovidonas, magnio stearatas, talkas ir bevandenis koloidinis silicio dioksidas (žr. 2 skyriaus pabaigoje „Entresto sudėtyje yra natrio“).
- 24 mg/26 mg ir 97 mg/103 mg stiprumo tablečių plėvelių sudėtyje yra hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis (4000), talkas, raudonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172).
- 49 mg/51 mg stiprumo tabletės plėvelės sudėtyje yra hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis (4000), talkas, raudonasis geležies oksidas (E172) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Entresto išvaizda ir kiekis pakuotėje

Entresto 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai violetinės spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „LZ“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L1“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rožinės spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L11“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 15,1 mm x 6,0 mm.

Tabletės tiekiamos supakuotos pakuotėse, kuriose yra po 14, 20, 28, 56, 168 arba po 196 tabletes ir sudėtinėse pakuotėse, kurias sudaro 7 dėžutės, kurių kiekvienoje yra po 28 tabletes. Taip pat tiekiamos 49 mg/51 mg ir 97 mg/103 mg tabletės sudėtinėse pakuotėse, kurias sudaro 3 dėžutės, kurių kiekvienoje yra po 56 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nėrnberg
Vokietija

LEK farmacevtska druŹba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava 9220
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nėrnberg
Vokietija

Jeigu apie ŗį vaistą norite suŹinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgiė/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Entresto 6 mg/6 mg granulės atidaromose kapsulėse Entresto 15 mg/16 mg granulės atidaromose kapsulėse sakubitrilas/valsartanas (*sacubitrilum/valsartanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami (arba prieš Jūsų vaikui pradėdami) vartoti vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums (arba Jūsų vaikui), todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Entresto ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums (arba Jūsų vaikui) vartojant Entresto
3. Kaip vartoti Entresto
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Entresto
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Entresto ir kam jis vartojamas

Entresto yra vaistas širdžiai, kurio sudėtyje yra angiotenzino receptoriaus neprilizino inhibitorius. Jis išskiria dvi veikliąsias medžiagas, sakubitrilą ir valsartaną.

Entresto vartojamas ilgai trunkančiu širdies nepakankamumu sergantiems vaikams (vienerių metų ir vyresniems) ir paaugliams gydyti.

Ilgai trunkantis širdies nepakankamumas pasireiškia, kai širdis nusilpsta ir negali išstumti pakankamai kraujo į plaučius ir kitas kūno sritis. Dažniausi širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys, silpnumas, nuovargis ir kulkšnių patinimas.

2. Kas žinotina prieš Jums (arba Jūsų vaikui) vartojant Entresto

Entresto vartoti draudžiama

- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) yra alergija sakubitrilui, valsartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) vartojate kitokio tipo vaistų, vadinamų angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais (pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio ar ramiprilio), kurie vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui ar širdies nepakankamumui gydyti. Jeigu vartojote AKF inhibitoriaus, palaukite bent 36 valandas po paskutiniosios šio vaisto dozės suvartojimo prieš pradėdami vartoti Entresto (žr. skyrelį „Kiti vaistai ir Entresto“);
- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) kada nors anksčiau vartojant AKF inhibitorių ar angiotenzino receptorių blokatorių (ARB) (pavyzdžiui, valsartano, telmisartano ar irbesartano) buvo pasireiškusi reakcija, vadinama angioneurozine edema (greitas patinimas po oda tokiose vietose kaip veidas, gerklė, rankos ir kojos, kuris gali būti pavojingas gyvybei, jei gerklės patinimas blokuoja kvėpavimo takus);
- jeigu anksčiau esate sirgę angioneurozine edema, kuri yra paveldima arba kurios priežastis nežinoma (idiopatinė);

- jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) sergate cukriniu diabetu arba jeigu Jums yra sutrikusi inkstų funkcija ir Jūs gydomi kraujospūdį mažinančiu vaistu, kurio sudėtyje yra aliskireno (žr. skyrelį „Kiti vaistai ir Entresto“);
- jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) ilgiau kaip 3 mėnesius esate nėščia (žr. skyrelį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, nevartokite Entresto ir kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Entresto arba šio vaisto vartojimo metu:

- jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) vartojate angiotenzino receptorių blokatorių (ARB) arba aliskireno (žr. skyrelį „Entresto vartoti negalima“);
- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) kada nors anksčiau buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (žr. skyrelį „Entresto vartoti negalima“ ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jei pavartojus Entresto jaučiate pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą arba viduriavimą. Dėl tolesnio gydymo nuspręskite Jūs gydytojas. Nenustokite vartoti Entresto pats;
- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) yra sumažėjęs kraujospūdis arba vartojate bet kokių kitų kraujospūdį mažinančių vaistų (pavyzdžiui, šlapimą varančių vaistų (diuretikų)), arba Jus vargina vėmimas ar viduriavimas, ypatingai tuomet, jeigu Jūs esate 65 metų ar vyresni, arba jeigu Jūs sergate inkstų liga ir Jums yra sumažėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) yra inkstų liga;
- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) nustatyta dehidratacija (skysčių trūkumas organizme);
- jeigu Jūs (arba Jūsų vaiko) inkstų kraujagyslė yra susiaurėjusi;
- jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) sergate kepenų liga;
- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) Entresto vartojimo metu pasireiškia haliucinacijos, paranoja arba pakinta miego įpročiai;
- jeigu Jums yra hiperkalemija (padidėjęs kalio kiekis kraujyje);
- jeigu Jūs sergate širdies nepakankamumu, klasifikuojamu pagal NYHA IV klasę (negalite užsiimti jokia fizine veikla be diskomforto ir gali pasireikšti simptomai net ilsintis).

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Entresto apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Gydymosi Entresto metu gydytojas gali reguliariai tirti kalio ir natrio kiekį Jūsų kraujyje. Gydytojas taip pat gali patikrinti Jūsų kraujospūdį gydymo pradžioje ir didinant vaisto dozes.

Vaikams (jaunesniems kaip vieneri metai)

Nerekomenduojama vaisto vartoti jaunesniems kaip 1 metų vaikams, kadangi patirties apie vaisto vartojimą šios amžiaus grupės pacientams yra nedaug. Entresto plėvele engtos tabletės skirtos vaikams, sveriantiems daugiau nei 40 kg.

Kiti vaistai ir Entresto

Jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Gali reikėti keisti Jūsų vartojamą vaisto dozę, imtis kitų atsargumo priemonių arba net nutraukti vieno iš vaistų vartojimą. Tai ypatingai svarbu, jeigu vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) toliau išvardytų vaistų:

- AKF inhibitorių. Entresto kartu su AKF inhibitoriais vartoti negalima. Jeigu vartojote AKF inhibitoriaus, palaukite bent 36 valandas po paskutiniosios šio vaisto dozės suvartojimo prieš pradėdami vartoti Entresto (žr. skyrelį „Entresto vartoti negalima“). Jeigu nustojote vartoti Entresto, palaukite bent 36 valandas po paskutiniosios Entresto dozės suvartojimo prieš pradėdami vartoti AKF inhibitoriaus;
- kitų širdies nepakankamumui gydyti ar kraujospūdžiui mažinti skirtų vaistų, pavyzdžiui, angiotenzino receptorių blokatorių ar aliskireno (žr. skyrelį „Entresto vartoti negalima“);

- kai kurių statiniais vadinamų vaistų, kurie vartojami padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti (pavyzdžiui, atorvastatino);
- sildenafilio, tadalafilio, vardenafilio arba avanafilio, erekcijos sutrikimui ar plaučių hipertenzijai gydyti vartojamų vaistų;
- vaistų, kurie didina kalio kiekį kraujyje. Tokiems vaistams priklauso kalio papildai, druskos pakaitalai, kurių sudėtyje yra kalio, kalį organizme sulaikantys vaistai ir heparinas;
- skausmą malšinančių vaistų, kurie vadinami nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) arba selektyviaisiais ciklooksigenazės-2 (Cox-2) inhibitoriais. Jeigu vartojate vieno iš šių vaistų, skirdamas Jums gydymą ar koreguodamas vaisto dozę gydytojas gali paskirti atlikti Jūsų inkstų funkcijos tyrimus (žr. Skyrelį „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“);
- ličio preparatų, tam tikro tipo psichikos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų;
- furozemido, kuris priklauso diuretikais vadinamų vaistų grupei ir kuris vartojamas išskiriamo šlapimo kiekiui didinti;
- nitroglicerino, krūtinės anginai gydyti vartojamo vaisto;
- tam tikro tipo (rifamicino grupės) antibiotikų, ciklosporino (vartojamo siekiant apsaugoti nuo persodintų organų atmetimo) ar priešvirusinių vaistų, pvz., ritonaviro (vartojamo ŽIV infekcijai ar AIDS gydyti);
- metformino, cukriniam diabetui gydyti vartojamo vaisto.

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Entresto apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Privalote pasakyti gydytojui, jeigu manote, kad Jūs (arba Jūsų vaikas) esate nėščia arba galite pastoti. Paprastai gydytojas patars Jums nutraukti šio vaisto vartojimą prieš pastojant arba iškart po to, kai sužinosite, jog esate nėščia. Taip pat gydytojas patars vietoje Entresto vartoti kito vaisto.

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, o jo draudžiama vartoti, jeigu esate nėščia ilgiau kaip 3 mėnesius, kadangi vaistas gali sukelti labai žalingą poveikį Jūsų kūdikiui, jeigu jo vartosite po trečiojo nėštumo mėnesio.

Žindymas

Entresto žindančioms motinoms vartoti nerekomenduojama. Jeigu žindote kūdikį arba planuojate pradėti jį žindyti, apie tai pasakykite gydytojui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Prieš pradėdami vairuoti transporto priemones, valdyti įrenginius ar mechanizmus arba užsiimdami kita veikla, kuri reikalauja susikaupimo, įsitikinkite, kad žinote, kaip Entresto Jus veikia. Jeigu vartodami šio vaisto jaučiate svaigulį ar didelį nuovargį, nevairuokite transporto priemonių ar dviračio bei nevaldykite kokių nors įrengimų ar mechanizmų.

Entresto sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 97 mg/103 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. Y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Entresto

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūsų (arba Jūsų vaiko) gydytojas nuspręs, kokią pradinę dozę paskirti, remdamasis kūno svoriu ir kitais veiksniais, įskaitant anksčiau vartotus vaistus. Gydytojas koreguos dozę kas 2-4 savaites, kol nustatys geriausiai tinkančią dozę.

Entresto reikia vartoti du kartus per parą (vieną dozę vartojant ryte, o kitą – vakare).

Žiūrėkite vartojimo instrukcijas, kuriose nurodyta, kaip paruošti ir vartoti Entresto granulių.

Entresto vartojantiems pacientams gali sumažėti kraujospūdis (pasireikšti svaigulys, galvos sukimasis), padidėti kalio kiekis kraujyje (tai nustatoma gydytojui paskyrus atlikti kraujo tyrimą) arba sutrikti inkstų funkcija. Jeigu taip atsitiktų, gydytojas gali sumažinti bet kurių kitų Jūsų (arba Jūsų vaiko) kartu vartojamų vaistų dozę, laikinai sumažinti vartojamą Entresto dozę arba visiškai nutraukti gydymą Entresto.

Ką daryti pavartojus per didelę Entresto dozę?

Jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) netyčia pavartojote per daug Entresto granulių arba jeigu kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų granulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) pasireiškia stiprus svaigulys ir (arba) alpimas, kaip galėdami greičiau apie tai pasakykite gydytojui ir atsigulkite.

Pamiršus Jums (arba Jūsų vaikui) pavartoti Entresto

Vaisto rekomenduojama vartoti kasdien tuo pačiu metu. Tačiau jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) pamiršote išgerti vaisto dozę, tiesiog vartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus Jums (arba Jūsų vaikui) vartoti Entresto

Nustojus vartoti Entresto, Jūsų būklė gali pablogėti. Nenutraukite vaisto vartojimo, nebent tai padaryti nurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs.

- Nutraukite Entresto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jūs (arba Jūsų vaikas) pastebėsite bet kokį veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas. Tai gali būti angioneurozinės edemos požymiai (nedažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai

Jeigu bet kuris iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių tampa sunkiu, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs kraujospūdis, kuris gali sukelti simptomus, tokius kaip svaigulys ir galvos sukimasis (hipotenzija);
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje, nustatomas atlikus kraujo tyrimą (hiperkalemija);
- sutrikusi inkstų funkcija (inkstų nepakankamumas).

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- kosulys;
- svaigulys;
- viduriavimas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, nustatomas atlikus kraujo tyrimą (anemija);
- nuovargis;
- (ūminis) netinkama inkstų veikla (inkstų nepakankamumas);

- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, nustatomas atlikus kraujo tyrimą (hipokalemija);
- galvos skausmas;
- apalpinimas (sinkopė);
- silpnumas (astenija);
- šleikštulys (pykinimas);
- sumažėjęs kraujospūdis (svaigulys, galvos sukimasis) stojantis iš sėdimos ar gulimos padėties;
- skrandžio uždegimas (pilvo skausmas, pykinimas);
- sukimosi pojūtis (galvos svaigimas);
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje, nustatomas atlikus kraujo tyrimą (hipoglikemija).

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- alerginė reakcija su išbėrimu ir niežėjimu (padidėjęs jautrumas);
- svaigulys stojantis iš sėdimos padėties (posturalinis galvos svaigimas);
- mažas natrio kiekis kraujyje, nustatomas atlikus kraujo tyrimą (hiponatremija).

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- matymas, girdėjimas ar jautimas dalykų, kurių nėra (haliucinacijos);
- pakitę miego įpročiai (miego sutrikimas).

Labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- paranoja;
- žarnyno angioneurozinė edema: tinimas žarnyne, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- staigus ir nevalingas raumenų susitraukimas (mioklonija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Entresto

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista ar esant sugadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kiekvienoje kapsulėje yra 4 granulės, kuriose yra 6,1 mg sakubitrilo ir 6,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

Entresto sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra sakubitrilas ir valsartanas.
 - Kiekvienoje Entresto 6 mg/6 mg granulių atidaromoje kapsulėje (granulės kapsulėje) yra keturios granulės, atitinkančios 6,1 mg sakubitrilo ir 6,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).
 - Kiekvienoje Entresto 15 mg/16 mg granulių atidaromoje kapsulėje (granulės kapsulėje) yra dešimt granulių, atitinkančių 15,18 mg sakubitrilo ir 16,07 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).
- Pagalbinės granulių medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir talkas.
- Pagalbinės plėvelės medžiagos yra bazinis butilintas metakrilato kopolimeras, talkas, stearino rūgštis ir natrio laurilsulfatas (žr. 2 skyriaus pabaigoje „Entresto sudėtyje yra natrio“).
- Pagalbinės kapsulės kevalo medžiagos yra hipromeliozė, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172) (tik Entresto 15 mg/16 mg) ir spausdinimo rašalas.
 - Pagalbinės spausdinimo rašalo medžiagos yra šelakas, propilenglikolis, raudonasis geležies oksidas (E172), amoniako tirpalas (koncentruotas) ir kalio hidroksidas.

Entresto išvaizda ir kiekis pakuotėje

Entresto 6 mg/6 mg granulės yra baltos arba šiek tiek gelsvos spalvos, apvalios, maždaug 2 mm skersmens ir tiekiamos kapsulėje. Kapsulę sudaro baltos spalvos dangtelis, ant kurio raudonai užrašyta „04“, ir skaidrus korpusas, ant kurio raudonai užrašyta „NVR“. Ant korpuso ir dangtelio atspausdinta rodyklė.

Entresto 15 mg/16 mg granulės yra baltos arba šiek tiek gelsvos spalvos, apvalios, maždaug 2 mm skersmens ir tiekiamos kapsulėje. Kapsulę sudaro geltonos spalvos dangtelis, ant kurio raudonai užrašyta „10“, ir skaidrus korpusas, ant kurio raudonai užrašyta „NVR“. Ant korpuso ir dangtelio atspausdinta rodyklė.

Entresto 6 mg/6 mg granulės atidaromose kapsulėse ir Entresto 15 mg/16 mg granulės atidaromose kapsulėse yra tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 60 kapsulių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>

Entresto 6 mg/6 mg granulių atidaromose kapsulėse ir Entresto 15 mg/16 mg granulių atidaromose kapsulėse vartojimo instrukcijos

Norint užtikrinti, kad teisingai paskirsite Entresto granulių savo vaikui, svarbu laikytis toliau pateiktų instrukcijų. Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas parodys, kaip teisingai tai padaryti. Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Entresto granulės tiekiamos kapsulėse ir gali būti dviejų stiprumų: 6 mg/6 mg granulės bei 15 mg/16 mg granulės. Kapsulės supakuotos į lizdines plokšteles. Jums gali būti išduotos vieno arba abiejų stiprumų granulės, priklausomai nuo Jūsų vaikui paskirtos vaisto dozės.

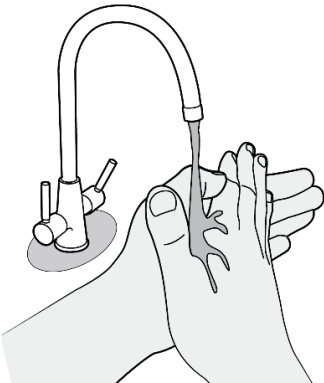
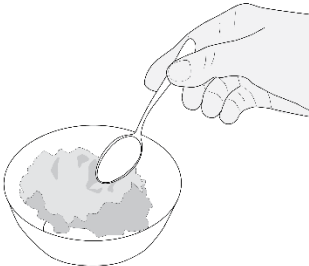
Dviejų stiprumų granulės viena nuo kitos skiriasi kapsulės dangtelio spalva ir užrašu ant jų.

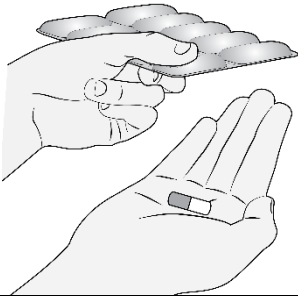
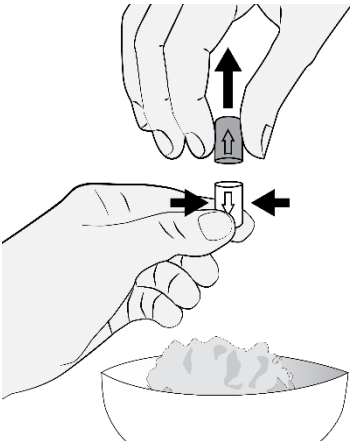
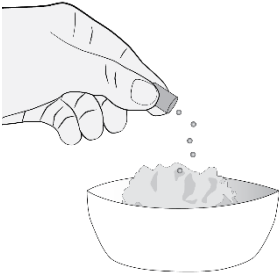
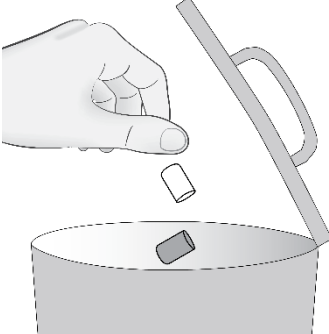
- Kapsulės, kurioje yra 6 mg/6 mg granulių, dangtelis yra baltos spalvos ir su užrašytu numeriu „04“.
- Kapsulės, kurioje yra 15 mg/16 mg granulių, dangtelis yra geltonos spalvos ir su užrašytu numeriu „10“.

Kapsules, kuriose yra Entresto granulių, būtina atidaryti prieš pat vartojimą.

NEGALIMA nuryti visos kapsulės. NEGALIMA nuryti tuščio kapsulių apvalkalo.

Jeigu vartojate abiejų stiprumų Entresto granules, įsitikinkite, kad suvartosite teisingą kiekvieno stiprumo kapsulių skaičių, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas.

1 veiksmas	• Nusiplaukite ir nusauskite rankas.	
2 veiksmas	• Ant švaraus lygaus paviršiaus pasidėkite toliau nurodytas priemonės: ○ nedidelį dubenėlį, taurelę ar šaukštą su nedideliu kiekiu minkšto maisto, kurį vaikas mėgsta; ○ lizdinę (-es) plokštelę (-es) su kapsulėmis, kuriose yra Entresto granulių. • Įsitikinkite, kad turite teisingo (-ų) stiprumo (-ų) Entresto granulių.	

3 veiksmas	• Išspauskite lizdinę (-es) plokštelę (-es) ir išimkite kapsulę (-es).	
4 veiksmas	Atidarykite kapsulę: • laikykite kapsulę vertikaliai aukštyn (aukštyn nukreiptu spalvotu dangteliu), kad granulės būtų kapsulės dugne; • laikykite kapsulę virš minkšto maisto; • švelniai suspauskite kapsulės vidurį ir atsargiai patraukite dangtelį, kad atskirtumėte abi kapsulės dalis vieną nuo kitos. Stenkitės neišbarstyti kapsulės turinio.	
5 veiksmas	• Išberkite visas granules iš kapsulės ant maisto. • Įsitikinkite, kad išbėrėte visas granules. Pakartokite 4 ir 5 veiksmus, jeigu paskirtai dozei suvartoti Jums prireiks daugiau nei vienos kapsulės.	
6 veiksmas	Nedelsdami sumaitinkite vaikui maistą su granulėmis bei įsitikinkite, kad Jūsų vaikas suvalgė visą maistą. Įsitikinkite, kad Jūsų vaikas nekramtytų granulių, kad nepakistų maisto skonis.	
7 veiksmas	Tuščius kapsulių apvalkalus išmeskite.	

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą sakubitrilo/valsartano periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į turimus literatūros šaltinių duomenis apie sakubitrilo ir valsartano išsiskyrimą į motinos pieną, *PRAC* mano, kad sakubitrilo išsiskyrimui į motinos pieną yra bent jau pagrįsta galimybė.

Atsižvelgiant į turimus literatūros šaltinių bei spontaninių pranešimų duomenis apie miokloniją, įskaitant keletą laiko prasme glaudžiai susijusių atvejų, kai nepageidaujamas poveikis išnykdavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą, *PRAC* mano, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio galimybė tarp sakubitrilo/valsartano bei mioklonijos.

PRAC pateikė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sakubitrilo/valsartano, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl sakubitrilo/valsartano, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra sakubitrilo/valsartano, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.