

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Südamepuudulikkus täiskasvanutel

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

Südamepuudulikkus lastel

Entresto on näidustatud laste ja noorukite raviks vanuses 1 aasta ja vanemad, kellel esineb sümptomaatiline krooniline südamepuudulikkus koos vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Üldised kaalutlused

Entrestot ei tohi samaaegselt kasutada angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori ega angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB). AKE inhibiitoriga kooskasutamisel esineva angioödeemi riski tõttu ei tohi ravi Entrestoga alustada enne kui on möödunud vähemalt 36 tundi ravi katkestamisest AKE inhibiitoriga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Entrestos sisalduv valsartaan on parema biosaadavusega kui teistes turustatavates tabletiivormides (vt lõik 5.2).

Kui annus jääb võtmata, tuleb patsiendil uus annus võtta järgmisel ettenähtud manustamiskorral.

Südamepuudulikkus täiskasvanutel

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

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

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

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

Südamepuudulikkus lastel

Tabelis 1 on toodud soovitatav annus lastele. Soovitatavat annust tuleb võtta suukaudselt kaks korda ööpäevas. Annust tuleb suurendada iga 2...4 nädala järel, kuni eesmärkannuse saavutamiseni vastavalt patsiendi taluvusele.

Entresto õhukese polümeerikattega tabletid ei ole sobilikud lastele, kes kaaluvad alla 40 kg. Nendele patsientidele on olemas Entresto graanulid.

Tabel 1 Soovitatava annuse tiitrimine

Patsiendi kaal	Manustada kaks korda ööpäevas			
	Pool algannusest*	Algannus	Vaheannus	Eesmärkannus
Alla 40 kg kaaluvad lapsed	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Vähemalt 40 kg ja alla 50 kg kaaluvad lapsed	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Vähemalt 50 kg kaaluvad lapsed	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Pool algannusest on soovitatav patsientidele, kes ei ole võtnud AKE inhibiitorit või ARBi või kes on võtnud neid ravimeid madalas annuses, patsientidele, kellel on neerukahjustus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) ja patsientidele, kellel on mõõdukas maksakahjustus (vt erirühmad).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg ja 3,1 mg/kg viitavad sakubitriili ja valsartaani kombineeritud kogusele ja seda tuleb anda graanulitena.

Patsientidele, kes antud hetkel ei võta AKE inhibiitorit ega ARB-i või kes võtavad neid ravimeid madalas annuses, on soovitatav pool algannusest. Lastele, kes kaaluvad 40 kg kuni alla 50 kg, on algannuseks soovitatav 0,8 mg/kg kaks korda ööpäevas (kasutades graanuleid). Pärast raviga alustamist tuleb suurendada annust tavapärase algannuseni vastavalt soovitatava annuse tiitrimisele tabelis 1 ja kohandada annust iga 3...4 nädala järel.

Näiteks lapsel, kes kaalub 25 kg ega pole varem AKE inhibiitorit võtnud, tuleb ravi alustada poolega algannusest, mis vastab 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) kaks korda ööpäevas, kasutades graanuleid. Pärast ümardamist lähima täiskapslite arvuni, vastab see kahele kapslile 6 mg sakubitriili/6 mg valsartaani kaks korda ööpäevas.

Ravi ei tohi alustada patsientidel, kelle seerumi kaaliumisisaldus on >5,3 mmol/l või kelle süstoolne vererõhk patsiendi vanuserühmas on <5. protsentiilis. Kui patsientidel tekivad probleemid taluvusega (süstoolne vererõhk patsiendi vanuserühmas <5. protsentiilis, sümptomaatiline hüpotensioon, hüperkaleemia, neerutalitluse häire) on soovitatav kohandada samaaegselt manustatavaid ravimeid, ajutiselt tiitrida Entresto annus alla või katkestada selle võtmine (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Annus peab olema vastavuses eaka patsiendi neerufunktsiooniga.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka eGFR 60...90 ml/min/1,73 m² neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Mõõduka neerupuudulikkusega (eGFR 30...60 ml/min/1,73 m²) patsientidel tuleb kaaluda poolt algannusest. Kuna raske neerupuudulikkusega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) patsientidega on kliiniline kogemus piiratud (vt lõik 5.1), tuleb nendel patsientidel Entrestot kasutada ettevaatusega ning soovitatav on pool algannusest. Lastel, kes kaaluvad 40 kg kuni alla 50 kg, on algannuseks soovitatav 0,8 mg/kg kaks korda ööpäevas (kasutades graanuleid). Pärast raviga alustamist tuleb suurendada annust vastavalt soovitatava annuse tiitrimisele tabelis 1 ja kohandada annust iga 2...4 nädala järel.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidega puudub kliiniline kogemus ning Entresto kasutamine ei ole soovitatav.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (Child-Pugh klass A).

Kliiniline kogemus on piiratud mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidega või patsientidega, kellel aspartaadi transaminaasi (ASAT)/alaniini transaminaasi (ALAT) väärtused on rohkem kui kaks korda üle normi ülemise piiri. Nendel patsientidel tuleb Entrestot kasutada ettevaatusega ja soovitatav on pool algannusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Lastel, kes kaaluvad 40 kg kuni alla 50 kg, on algannuseks soovitatav 0,8 mg/kg kaks korda ööpäevas (kasutades graanuleid). Pärast raviga alustamist tuleb suurendada annust vastavalt soovitatava annuse tiitrimisele iga 2...4 nädala järel.

Entresto on vastunäidustatud raske maksakahjustuse, biliaarse tsirroosi või kolestaasiga patsientidele (Child-Pugh klass C) (vt lõik 4.3).

Lapsed

Entresto ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 1 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Entrestot võib manustada toiduga koos või ilma (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb alla neelata koos klaasitäie veega. Tablettide tükeldamine või purustamine ei ole soovitatav.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

Hüpotensioon

Ravi tohib alustada, kui süstoolne vererõhk on ≥ 100 mmHg täiskasvanutel või kui lapse vanuserühmas on süstoolne vererõhk ≥ 5 . protsentiilis. Uuritud ei ole patsiente, kelle süstoolne vererõhk on alla neid väärtusi (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes on sakubitriili/valsartaaniga ravitud täiskasvanud patsientidel kirjeldatud sümptomaatilise hüpotensiooni juhtusid (vt lõik 4.8), eriti ≥ 65 -aastastel patsientidel, neeruhaigusega patsientidel ning madala süstoolse vererõhuga (< 112 mmHg) patsientidel. Ravi alustamisel või sakubitriili/valsartaani annuse tiitrimisel tuleb vererõhku regulaarselt jälgida. Hüpotensiooni tekkimisel on soovitatav ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine sakubitriili/valsartaaniga (vt lõik 4.2). Kaaluda tuleb diureetikumide ja samaaegselt kasutatavate antihüpertensiivsete ravimite annuse kohandamist ning hüpotensiooni muude põhjuste (nt hüповoleemia) ravi. Sümptomaatiline hüpotensioon tekib suurema tõenäosusega patsiendil, kelle organismi vedelikumaht on vähenenud, näiteks diureetilise ravi, soolapiiranguga dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Naatriumisisalduse ja/või vedelikumahu vähenemine tuleb korrigeerida enne ravi alustamist sakubitriili/valsartaaniga, kuid korrigeerivaid meetmeid tuleb hoolega kaaluda vedeliku ülekoormuse tekkeriski suhtes.

Neerukahjustus

Südamepuudulikkusega patsientide hindamisel tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni. Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel on suurem risk hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.2). Raske neerupuudulikkusega patsientide (hinnatud $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) kohta on kliiniline kogemus väga piiratud ning nendel patsientidel võib olla suurem risk hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidega puudub kliiniline kogemus ning sakubitriili/valsartaani kasutamine ei ole soovitatav.

Neerufunktsiooni halvenemine

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

Hüperkaleemia

Ravi ei tohi alustada, kui seerumi kaaliumisisaldus on $> 5,4$ mmol/l täiskasvanud patsientidel ja $> 5,3$ mmol/l lastel. Sakubitriili/valsartaani kasutamine võib olla seotud hüperkaleemia tekkeriski suurenemisega, kuigi esineda võib ka hüpokaleemia (vt lõik 4.8). Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse jälgimine, eriti patsientidel, kellel esinevad sellised riskifaktorid nagu raske neerukahjustus, diabeet või hüpoaldosteronism või kelle toit sisaldab palju kaaliumi või kes kasutavad mineralokortikoidi antagonistide (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel tekib kliiniliselt oluline hüperkaleemia, tuleb kaaluda kaasuvate ravimite kohandamist või ajutist Entresto annuse järk-järgulist vähendamist või katkestamist. Kui seerumi kaaliumisisaldus on $> 5,4$ mmol/l, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Angioödeem

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

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

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

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

Neeruarteri stenoosiga patsiendid

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

New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA IV) funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsiendid

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

B-tüüpi natriureetiline peptiid (BNP)

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Psühhiaatrilised häired

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

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 97 mg/103 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed, mille tõttu on kooskasutamine vastunäidustatud

AKE inhibiitorid

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

Aliskireen

Sakubitriili/valsartaani ja aliskireeni sisaldavate ravimite kooskasutamine on vastunäidustatud diabeedi või neerukahjustusega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõik 4.3).

Sakubitriili/valsartaani ja otseste reniini inhibiitorite, nagu aliskireen, kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Sakubitriili/valsartaani ja aliskireeni kooskasutamine on tõenäoliselt seotud mõnede kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, näiteks hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemine (sealhulgas äge neerupuudulikkus) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Koostoimed, mille tõttu ei ole samaaegne kasutamine soovitatav

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

Koostoimed, mille korral on vajalik ettevaatus

OATP1B1 ja OATP1B3 substraadid, nt statiinid

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

PDE5 inhibiitorid, sealhulgas sildenafil

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

Kaalium

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

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

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

Liitium

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

Furosemiid

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

Nitraadid, nt nitroglütseriin

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

OATP ja MRP2 transporterid

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

Metformiin

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

Olulised koostoimed puuduvad

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Valsartaan

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

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

Sakubitriil

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

Sakubitriil/valsartaan

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on kategoriseeritud vastavalt organsüsteemi põhiklassidele ja esinemissagedusele kõige sagedasem eespool, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud kõrvaltoime tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Kõrvaltoimete loetelu

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

*Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldust.

**Kaasa arvatud kuulmis- ja nägemishallutsinatsioonid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Angioödeem

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

Hüperkaleemia ja seerumi kaaliumisisaldus

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

Vererõhk

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

Neerukahjustus

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

Lapsed

PANORAMA-HF uuringus hinnati sakubitriili/valsartaani ohutust randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga 52-nädalases uuringus 375 südamepuudulikkusega lapsel vanuses 1 kuu kuni <18 aastat võrdluses enalapriiliga. Ohutusprofiil lastel vanuses 1 kuu kuni <18 aastat, kes said ravi sakubitriili/valsartaaniga, oli sarnane täiskasvanute omaga. Ohutusandmed lastel vanuses 1 kuu kuni <1 aasta olid piiratud.

Ohutusandmed on piiratud mõõduka maksakahjustusega või mõõduka kuni raske neerukahjustusega lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

Sakubitriili/valsartaani farmakodünaamilisi toimeid hinnati pärast ühekordsete ja korduvate annuste manustamist tervetele isikutele ja südamepuudulikkusega patsientidele ning need on kooskõlas üheaegse neprilüsiini inhibeerimise ja RAASi blokaadiga. 7-päevases valsartaaniga kontrollitud uuringus väljutusfraktsiooni langusega patsientidel (HFrEF) viis sakubitriili/valsartaani manustamine natriureesi esialgse suurenemiseni, cGMP kontsentratsiooni suurenemiseni uriinis ja midregionaalse kodade natriureetilise peptiidi propeptiidi (MR-proANP) ja B-tüüpi natriureetilise peptiidi N-terminaalse propeptiidi (NT-proBNP) kontsentratsiooni vähenemiseni plasmas võrreldes valsartaaniga. 21-päevases uuringus HFrEF patsientidel suurenes sakubitriili/valsartaani toime oluliselt ANP ja cGMP sisaldus uriinis ja cGMP sisaldus plasmas ning vähenes NT-proBNP, aldosterooni ja endoteeliin-1 sisaldus plasmas võrreldes ravieelsega. Blokeeriti ka AT1-retseptor, mida näitas reniini aktiivsuse ja reniini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Uuringus PARADIGM-HF vähenes sakubitriili/valsartaani toime NT-proBNP ning suurenes BNP sisaldus plasmas ja cGMP sisaldus uriinis võrreldes enalapriiliga. Uuringus PANORAMA-HF täheldati NT-proBNP vähenemist 4. ja 12. nädalal sakubitriili/valsartaani (40,2% ja 49,8%) ja enalapriili rühmas (18,0% ja 44,9%) võrreldes algväärtusega. NT-proBNP sisalduse langus jätkus uuringu jooksul 65,1% vähenemisega sakubitriili/valsartaani rühmas ja 61,6% enalapriili rühmas 52. nädalal võrreldes algväärtusega. Sakubitriil/valsartaan on neprilüsiini substraat ning seetõttu ei ole sakubitriili/valsartaaniga ravi saavatel patsientidel BNP sobiv südamepuudulikkuse biomarker (vt lõik 4.4). NT-proBNP ei ole neprilüsiini substraat, seega on NT-proBNP sobiv biomarker.

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

PARADIGM-HF

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

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

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

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

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

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

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

Sakubitriil/valsartaan parandas elulemust, vähendades oluliselt üldist suremust 2,8% (sakubitriil/valsartaan, 17%, enalapriil, 19,8%). Suhteline riski vähenemine oli 16% võrreldes enalapriiliga (vt tabel 3).

Tabel 3 Ravi toime esmasele liitlulemusnäitajale, selle komponentidele ja üldisele suremusele, jälgimisperioodi kestuse mediaan 27 kuud

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

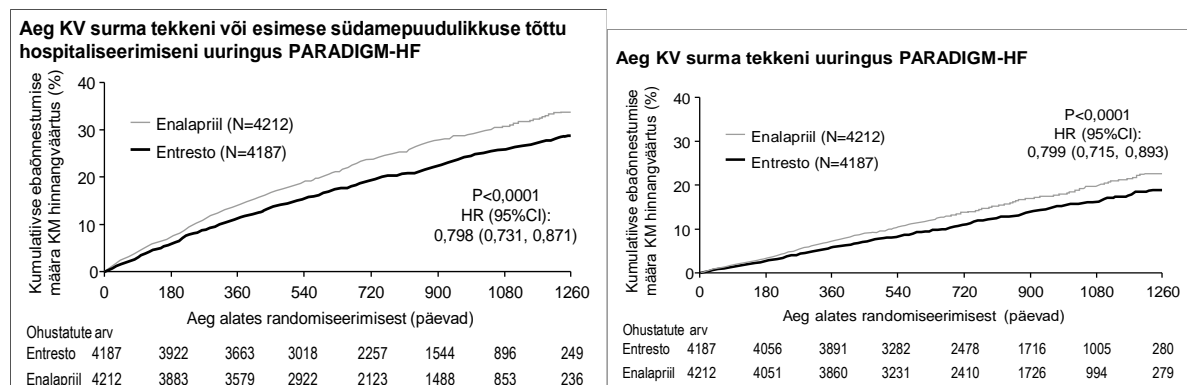
*Esmast tulemusnäitajat määratleti kui aega esimese kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhu tekkeni.

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

***Ühepoolne p-väärtus

[#]Täielik analüüsikogum

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



TITRATION

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

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

Lapsed

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, III faasi uuring, oli rahvusvaheline randomiseeritud topeltpimeuuring, kus võrreldi sakubitriili/valsartaani enalapriiliga 375 lapsel vanuses 1 kuu kuni <18 aastat, kellel oli süsteemsest vasaku vatsakese süstoolsest düsfunktsioonist (LVEF \leq 45% või fraktsiooni lühenemine \leq 22,5%) tingitud südamepuudulikkus. Põhiline eesmärk oli selgitada, kas sakubitriil/valsartaan oli enalapriilist parem südamepuudulikkusega lastel 52-nädalase ravi ajal vastavalt globaalsele järjestatud tulemusnäitajale. Globaalselt järjestatud esmane tulemusnäitaja saadi, järjestades patsiente (tulemused kehvemast paremaks) vastavalt kliinilistele sündmustele nagu surm, mehaanilise elustamistoeaga alustamine, kiireloomuline südamesiirdamise nimekirja lisamine, südamepuudulikkuse süvenemine, funktsionaalse võimekuse meetmed (NYHA/ROSS tulemused) ja patsiendi teavitatud südamepuudulikkuse sümptomid (patsiendi globaalne hindamisskaala, *Patient Global Impression Scale* [PGIS]). Uuringust välistati süsteemse parema vatsakese või ühe vatsakesega patsiendid ja piiratud või hüpertroofse kardiomiopaatia patsiendid. Sakubitriili/valsartaani lõplik säilitusannus oli 2,3 mg/kg kaks korda ööpäevas lastel vanuses 1 kuu kuni <1 aasta ja 3,1 mg/kg kaks korda ööpäevas patsientidel vanuses 1 aasta kuni <18 aastat maksimaalse annusega 200 mg kaks korda ööpäevas. Enalapriili lõplik säilitusannus oli 0,15 mg/kg kaks korda ööpäevas lastel vanuses 1 kuu kuni <1 aasta ja 0,2 mg kaks korda ööpäevas lastel vanuses 1 aasta kuni <18 aastat maksimaalse annusega 10 mg kaks korda ööpäevas.

Uuringus oli 9 patsienti vanuses 1 kuu kuni <1 aasta, 61 patsienti vanuses 1 aasta kuni <2 aastat, 85 patsienti vanuses 2 kuni <6 aastat ja 220 patsienti vanuses 6 kuni <18 aastat. Ravielselt oli 15,7% patsientidest NYHA/ROSS klass I, 69,3% klass II, 14,4% klass III ja 0,5% klass IV. Keskmise LVEF oli 32%. Kõige sagedasemad südamepuudulikkuse algpõhjused olid seotud kardiomiopaatia (63,5%). Enne uuringus osalemist said patsiendid raviks peamiselt AKE inhibiitoreid/ARB-e (93%), beetablokaatoreid (70%), aldosterooni antagonistide (70%) ja diureetikume (84%).

Globaalselt järjestatud esmase tulemusnäitaja Mann-Whitney testi tõenäosus oli 0,907 (95% CI 0,72...1,14), eelistades numbriliselt sakubitriili/valsartaani (vt tabel 4). Sakubitriil/valsartaan ja enalapriil demonstreerisid võrreldavaid kliiniliselt olulisi paranemisi teistes tulemusnäitajates NYHA/ROSS klassis ja PGIS skoori muutuses võrreldes algväärtusega. 52. nädalal esines muutusi NYHA/ROSS funktsionaalses klassis algväärtusest järgnevalt: tulemused paranesid 37,7% ja 34,0% patsientidest; jäid muutumatuks 50,6% ja 56,6% patsientidest; läksid kehvemaks 11,7% ja 9,4% patsientidest vastavalt sakubitriili/valsartaani ja enalapriili rühmas. Sarnaselt esines muutusi PGIS skooris võrreldes algväärtusega järgnevalt: tulemused paranesid 35,5% ja 34,8% patsientidest; jäid muutumatuks 48,0% ja 47,5% patsientidest; halvenesid 16,5% ja 17,7% patsientidest vastavalt sakubitriili/valsartaani ja enalapriili rühmas. NT-proBNP vähenes algväärtusega võrreldes oluliselt mõlemas ravirühmas. NT-proBNP vähenemise ulatus Entrestoga sarnanes sellele, mida täheldati südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel uuringus PARADIGM-HF. Võttes aluseks, et sakubitriil/valsartaan parandas lõpptulemusi ja vähendas NT-proBNP sisaldust uuringus PARADIGM-HF, ja et NT-proBNP väärtused vähenesid koos sümptomaatiliste ja funktsionaalsete tulemuste paranemisega võrreldes algväärtusega uuringus PANORAMA-HF, oli mõistlik järeldada kliinilist kasu südamepuudulikkusega lastele. Alla 1-aastaseid patsiente oli liiga vähe, et hinnata sakubitriili/valsartaani efektiivsust antud vanuserühmas.

Tabel 4 Ravitoime vastavalt globaalselt järjestatud esmasele tulemusnäitajale uuringus PANORAMA-HF

	Sakubitriil/valsartaan N=187	Enalapriil N=188	Ravitoime
Globaalselt järjestatud esmane tulemusnäitaja	Soovitud tulemuse tõenäosus (%)*	Soovitud tulemuse tõenäosus (%)*	Tõenäosus** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72...1,14)

*Soovitud tulemuse tõenäosust või Mann-Whitney tõenäosust antud ravi kohta hinnati vastavalt võitute protsendile globaalselt järjestatud skoori võrdluses paarikaupa sakubitriili/valsartaaniga ravitud patsientide ja enalapriiliga ravitud patsientide vahel (iga kõrgemat skoori loeti üheks võiduks ja iga võrdset skoori loeti pooleks võiduks).

**Mann-Whitney testi tõenäosust arvatati vastavalt hinnangulisele Mann-Whitney tõenäosusele enalapriili kohta jagatuna hinnangulise Mann-Whitney tõenäosusega sakubitriili/valsartaani kohta, kus tõenäosus <1 tähendas sakubitriili/valsartaani paremust ja >1 enalapriili paremust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Täiskasvanud

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

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

Eritumine

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Soo mõju

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

Lapsed

Sakubitriili/valsartaani farmakokineetikat hinnati südamepuudulikkusega lastel vanuses 1 kuu kuni <1 aasta ja 1 aasta kuni <18 aastat ja see viitas, et sakubitriili/valsartaani farmakokineetiline profiil on sarnane lastel ja täiskasvanud patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Fertiilsus, reproduktsioon ja areng

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

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

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

Muud prekliinilised leiud

Sakubitriil/valsartaan

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

Sakubitriil

Noortel rottidel (7 kuni 70 päeva pärast sündi), keda raviti sakubitriiliga, aeglustus vanusest tulenev luukoe areng ja luude pikenemine ligikaudu 2-kordse sakubitriili aktiivse metaboliidi, LBQ657, AUC ekspositsiooni tõusuga vastavalt sakubitriili/valsartaani laste kliinilisele annusele 3,1 mg/kg kaks korda ööpäevas. Nende leidude mehhanism noortel rottidel ja seetõttu olulisus laste populatsioonile on teadmata. Uuring täiskasvanud rottidega näitas vaid minimaalset mööduvat pärssivat toimet luukoe mineraalsele tihedusele, kuid mitte ühelegi teisele luukasvuga seotud parameetrile, mis viitab sellele, et sakubitriilil ei ole normaalsetes tingimustes olulist toimet täiskasvanud patsientide luukoele. Siiski ei saa välistada sakubitriili kerget mööduvat toimet luumurdude varasele paranemisfaasile. Kliinilised andmed lastel (uuring PANORAMA-HF) ei tõendanud, et sakubitriilil/valsartaanil on toimet kehakaalule, pikkusele, pea übermöödule ja luumurdude esinemissagedusele. Uuringus ei mõõdetud luutihedust. Pikaajalised andmed lastel (luu)kasvu ja luumurdude esinemissageduse kohta aga puuduvad.

Valsartaan

Noortel rottidel (7 kuni 70 päeva pärast sündi), keda raviti valsartaani annustega alates 1 mg/kg/ööpäevas tekkisid pöördumatud muutused neerudes, mis seisnesid tubulaarses nefropaatias (vahel kaasnes tubulaarepiteeli nekroos) ja vaagna dilatatsioon. Need muutused neerudes on vastavad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II 1. tüüpi blokaatorite oodatava tugevnenud farmakoloogilise toimega; neid toimeid täheldati rottidel, kes said ravi esimesel 13 elupäeval. See periood vastab inimese 36. rasedusnädalale., mis võib vahel ulatuda kuni 44. nädalani pärast viljastumist. Funktsionaalne neeru küpsemine on inimestel esimesel eluaastal pidev protsess. Seetõttu ei saa kliinilist olulisust lastel vanuses alla 1 aasta välistada, samas kui prekliinilised andmed ei viita ohutusalastele probleemidele üle 1 aasta vanuste laste puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

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

Õhuke polümeerikate

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC blistrid.

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/15/1058/005-007

EU/1/15/1058/014-016

EU/1/15/1058/021-022

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 6 mg/6 mg graanulid avatavas kapslis
Entresto 15 mg/16 mg graanulid avatavas kapslis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Entresto 6 mg/6 mg graanulid avatavas kapslis

Üks kapsel sisaldab nelja graanulit, mis vastab 6,1 mg sakubitriilile (*sacubitrilum*) ja 6,4 mg valsartaanile (*valsartanum*) (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

Entresto 15 mg/16 mg graanulid avatavas kapslis

Üks kapsel sisaldab kümmet graanulit, mis vastab 15,18 mg sakubitriilile (*sacubitrilum*) ja 16,07 mg valsartaanile (*valsartanum*) (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid avatavas kapslis (graanulid kapslis)

Graanulid on valget kuni kahvatukollast värvi ja ümmarguse kaksikkumera kujuga ja ligikaudu 2 mm läbimõõduga. Need on kõvakapsli sees, mis tuleb enne manustamist avada.

Entresto 6 mg/6 mg graanulid avatavas kapslis

Kapsel koosneb valget värvi kapslikaanest, millel on punane markeering „04“, ja läbipaistvast kapslikehast, millel on punane markeering „NVR“. Nii kapslikehale kui -kaanele on trükitud nool.

Entresto 15 mg/16 mg graanulid avatavas kapslis

Kapsel koosneb kollast värvi kapslikaanest, millel on punane markeering „10“, ja läbipaistvast kapslikehast, millel on punane markeering „NVR“. Nii kapslikehale kui -kaanele on trükitud nool.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Südamepuudulikkus lastel

Entresto on näidustatud laste ja noorukite raviks vanuses 1 aasta ja vanemad, kellel esineb sümptomaatiline krooniline südamepuudulikkus koos vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Üldised kaalutlused

Entrestot ei tohi samaaegselt kasutada angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori ega angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB). AKE inhibiitoriga kooskasutamisel esineva angioödeemi riski tõttu ei tohi ravi Entrestoga alustada enne kui on möödunud vähemalt 36 tundi ravi katkestamisest AKE inhibiitoriga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Entrestos sisalduv valsartaan on parema biosaadavusega kui teistes turustatavates tablettivormides (vt lõik 5.2).

Kui annus jääb võtmata, tuleb patsiendil uus annus võtta järgmisel ettenähtud manustamiskorral.

Südamepuudulikkus lastel

Tabelis 1 on toodud soovitatav annus lastele. Soovitatavat annust tuleb võtta suukaudselt kaks korda ööpäevas. Annust tuleb suurendada iga 2...4 nädala järel, kuni eesmärkanuse saavutamiseni vastavalt patsiendi taluvusele.

Madalaim soovitatav annus on 6 mg/6 mg. Annuseid saab ümardada üles või alla lähima 6 mg/6 mg ja/või 15 mg/16 mg täiskapslite kombinatsioonini. Ülestiitrimise faasis annuse üles või alla ümardamisel tuleb arvestada, et oleks tagatud järkjärguline eesmärkanuseneni suurenemine.

Üle 40 kg kaaluvate patsientide puhul saab kasutada Entresto õhukese polümeerikattega tablette.

Tabel 1 Soovitatava annuse tiitrimine

Patsiendi kaal	Manustada kaks korda ööpäevas			
	Pool algannusest*	Algannus	Vaheannus	Eesmärkanus
Alla 40 kg kaaluvad lapsed	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Vähemalt 40 kg ja alla 50 kg kaaluvad lapsed	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Vähemalt 50 kg kaaluvad lapsed	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Pool algannusest on soovitatav patsientidele, kes ei ole võtnud AKE inhibiitorit või ARBi või kes on võtnud neid ravimeid madalas annuses, patsientidele, kellel on neerukahjustus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) ja patsientidele, kellel on mõõdukas maksakahjustus (vt erirühmad).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg ja 3,1 mg/kg viitavad sakubitriili/valsartaani kombineeritud kogusele ja seda tuleb anda graanulitena.

Patsientidele, kes antud hetkel ei võta AKE inhibiitorit ega ARB-i või kes võtavad neid ravimeid madalas annuses, on soovitatav pool algannusest. Lastele, kes kaaluvad 40 kg kuni alla 50 kg, on algannuseks soovitatav 0,8 mg/kg kaks korda ööpäevas (kasutades graanuleid). Pärast raviga alustamist tuleb suurendada annust tavapärase algannuseneni vastavalt soovitatava annuse tiitrimisele tabelis 1 ja kohandada annust iga 3...4 nädala järel.

Näiteks lapsel, kes kaalub 25 kg ega pole varem AKE inhibiitorit võtnud, tuleb ravi alustada poolega algannusest, mis vastab 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) kaks korda ööpäevas, kasutades graanuleid. Pärast ümardamist lähima täiskapslite arvuni, vastab see kahele kapslile 6 mg sakubitriili/6 mg valsartaani kaks korda ööpäevas.

Ravi ei tohi alustada patsientidel, kelle seerumi kaaliumisisaldus on >5,3 mmol/l või kelle süstoolne vererõhk patsiendi vanuserühmas on <5. protsentiilis. Kui patsientidel tekivad probleemid taluvusega (süstoolne vererõhk patsiendi vanuserühmas <5. protsentiilis, sümptomaatiline hüpotensioon, hüperkaleemia, neerutalitluse häire) on soovitatav kohandada samaaegselt manustatavaid ravimeid, ajutiselt tiitrida Entresto annus alla või katkestada selle võtmine (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka (eGFR 60...90 ml/min/1,73 m²) neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Mõõduka neerupuudulikkusega (eGFR 30...60 ml/min/1,73 m²) patsientidel tuleb kaaluda poolt algannusest. Kuna raske neerupuudulikkusega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) patsientidega on kliiniline kogemus piiratud (vt lõik 5.1), tuleb nendel patsientidel Entrestot kasutada ettevaatusega ning soovitatav on pool algannusest. Lastel, kes kaaluvad 40 kg kuni alla 50 kg, on algannuseks soovitatav 0,8 mg/kg kaks korda ööpäevas. Pärast raviga alustamist tuleb suurendada annust vastavalt soovitatava annuse tiitrimisele tabelis 1 ja kohandada annust iga 2...4 nädala järel.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidega puudub kliiniline kogemus ning Entresto kasutamine ei ole soovitatav.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (Child-Pugh klass A).

Kliiniline kogemus on piiratud mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidega või patsientidega, kellel aspartaadi transaminaasi (ASAT)/alaniini transaminaasi (ALAT) väärtused on rohkem kui kaks korda üle normi ülemise piiri. Nendel patsientidel tuleb Entrestot kasutada ettevaatusega ja soovitatav on pool algannusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Lastel, kes kaaluvad 40 kg kuni alla 50 kg, on algannuseks soovitatav 0,8 mg/kg kaks korda ööpäevas. Pärast raviga alustamist tuleb suurendada annust vastavalt soovitatava annuse tiitrimisele iga 2...4 nädala järel.

Entresto on vastunäidustatud raske maksakahjustuse, biliaarse tsirroosi või kolestaasiga patsientidele (Child-Pugh klass C) (vt lõik 4.3).

Lapsed

Entresto ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 1 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Entresto graanuleid manustatakse, avades kapsli ja puistates sisu väikesele kogusele pehmele toidule (1...2 teelusikatäit). Graanuleid sisaldav toit tuleb kohe ära tarbida. Patsiendid võivad saada kas 6 mg/6 mg (valge kapslikaas) või 15 mg/16 mg (kollane kapslikaas) kapsli või mõlema, et manustada vajalik annus (vt lõik 6.6). Kapslit ei tohi alla neelata. Tühjad kapsli kestad tuleb kohe pärast kasutamist ära visata ja neid ei tohi alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

Hüpotensioon

Ravi tohib alustada, kui süstoolne vererõhk on ≥ 100 mmHg täiskasvanutel või kui lapse vanuserühmas on süstoolne vererõhk ≥ 5 . protsentiilis. Uuritud ei ole patsiente, kelle süstoolne vererõhk on alla neid väärtusi (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes on sakubitriili/valsartaaniga ravitud täiskasvanud patsientidel kirjeldatud sümptomaatilise hüpotensiooni juhtusid (vt lõik 4.8), eriti ≥ 65 -aastastel patsientidel, neeruhaigusega patsientidel ning madala süstoolse vererõhuga (<112 mmHg) patsientidel. Ravi alustamisel või sakubitriili/valsartaani annuse tiitrimisel tuleb vererõhku regulaarselt jälgida. Hüpotensiooni tekkimisel on soovitatav ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine sakubitriili/valsartaaniga (vt lõik 4.2). Kaaluda tuleb diureetikumide ja samaaegselt kasutatavate antihüpertensiivsete ravimite annuse kohandamist ning hüpotensiooni muude põhjuste (nt hüpovoleemia) ravi. Sümptomaatiline hüpotensioon tekib suurema tõenäosusega patsientidel, kelle organismi vedelikumaht on vähenenud, näiteks diureetilise ravi, soolapiiranguga dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Naatriumisalduse ja/või vedelikumahu vähenemine tuleb korrigeerida enne ravi alustamist sakubitriili/valsartaaniga, kuid korrigeerivaid meetmeid tuleb hoolega kaaluda vedeliku ülekoormuse tekkeriski suhtes.

Neerukahjustus

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

Neerufunktsiooni halvenemine

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

Hüperkaleemia

Ravi ei tohi alustada, kui seerumi kaaliumisisaldus on 5,4 mmol/l täiskasvanud patsientidel ja >5,3 mmol/l lastel. Sakubitriili/valsartaani kasutamine võib olla seotud hüperkaleemia tekkeriski suurenemisega, kuigi esineda võib ka hüpokaleemia (vt lõik 4.8). Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse jälgimine, eriti patsientidel, kellel esinevad sellised riskifaktorid nagu raske neerukahjustus, diabeet või hüpoaldosteronism või kelle toit sisaldab palju kaaliumi või kes kasutavad mineralokortikoidi antagonistide (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel tekib kliiniliselt oluline hüperkaleemia, tuleb kaaluda kaasuvate ravimite kohandamist või ajutist Entresto annuse järk-järgulist vähendamist või katkestamist. Kui seerumi kaaliumisisaldus on >5,4 mmol/l, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Angioödeem

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

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

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

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

Neeruarteri stenoosiga patsiendid

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

New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA) IV funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsiendid

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

B-tüüpi natriureetiline peptiid (BNP)

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Psühhiaatrilised häired

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

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 97 mg/103 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed, mille tõttu on kooskasutamine vastunäidustatud

AKE inhibiitorid

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

Aliskireen

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

Koostoimed, mille tõttu ei ole samaaegne kasutamine soovitatav

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

Koostoimed, mille korral on vajalik ettevaatus

OATP1B1 ja OATP1B3 substraadid, nt statiinid

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

PDE5 inhibiitorid, sealhulgas sildenafil

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

Kaalium

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

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

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

Liitium

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

Furosemiid

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

Nitraadid, nt nitroglütseriin

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

OATP ja MRP2 transporterid

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

Metformiin

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

Olulised koostoimed puuduvad

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Valsartaan

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

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

Sakubitriil

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

Sakubitriil/valsartaan

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on kategoriseeritud vastavalt organsüsteemi põhiklassidele ja esinemissagedusele kõige sagedasem eespool, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud kõrvaltoime tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Kõrvaltoimete loetelu

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

*Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldust.

**Kaasa arvatud kuulmis- ja nägemishallutsinatsioonid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Angioödeem

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

Hüperkaleemia ja seerumi kaaliumisisaldus

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

Vererõhk

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

Neerukahjustus

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

Lapsed

PANORAMA-HF uuringus hinnati sakubitriili/valsartaani ohutust randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga 52-nädalases uuringus 375 südamepuudulikkusega lapsel vanuses 1 kuu kuni <18 aastat võrdluses enalapriiliga. Ohutusprofiil lastel vanuses 1 kuu kuni <18 aastat, kes said ravi sakubitriili/valsartaaniga, oli sarnane täiskasvanute omaga. Ohutusandmed lastel vanuses 1 kuu kuni <1 aasta olid piiratud.

Ohutusandmed on piiratud mõõduka maksakahjustusega või mõõduka kuni raske neerukahjustusega lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

Sakubitrililil/valsartaani farmakodünaamilisi toimeid hinnati pärast ühekordsete ja korduvate annuste manustamist tervetele isikutele ja südamepuudulikkusega patsientidele ning need on kooskõlas üheaegse neprilüsiini inhibeerimise ja RAASi blokaadiga. 7-päevases valsartaaniga kontrollitud uuringus väljutusfraktsiooni langusega patsientidel (HFREF) viis sakubitrililil/valsartaani manustamine natriureesi esialgse suurenemiseni, cGMP kontsentratsiooni suurenemiseni uriinis ja midregionaalse kodade natriureetilise peptiidi propeptiidi (MR-proANP) ja B-tüüpi natriureetilise peptiidi N-terminaalse propeptiidi (NT-proBNP) kontsentratsiooni vähenemiseni plasmas võrreldes valsartaaniga. 21-päevases uuringus HFREF patsientidel suurenes sakubitrililil/valsartaani toimel oluliselt ANP ja cGMP sisaldus uriinis ja cGMP sisaldus plasmas ning vähenes NT-proBNP, aldosterooni ja endoteeliin-1 sisaldus plasmas võrreldes ravielsega. Blokeeriti ka AT1-retseptor, mida näitas reniini aktiivsuse ja reniini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Uuringus PARADIGM-HF vähenes sakubitrililil/valsartaani toimel NT-proBNP ning suurenes BNP sisaldus plasmas ja cGMP sisaldus uriinis võrreldes enalapriiliga. Uuringus PANORAMA-HF täheldati NT-proBNP vähenemist 4. ja 12. nädalal sakubitrililil/valsartaani (40,2% ja 49,8%) ja enalapriili rühmas (18,0% ja 44,9%) võrreldes algväärtusega. NT-proBNP sisalduse langus jätkus uuringu jooksul 65,1% vähenemisega sakubitrililil/valsartaani rühmas ja 61,6% enalapriili rühmas 52. nädalal võrreldes algväärtusega. Sakubitrililil/valsartaan on neprilüsiini substraat ning seetõttu ei ole sakubitrililil/valsartaaniga ravi saavatel patsientidel BNP sobiv südamepuudulikkuse biomarker (vt lõik 4.4). NT-proBNP ei ole neprilüsiini substraat, seega on NT-proBNP sobivam biomarker.

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

PARADIGM-HF

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

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

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

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

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

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

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

Sakubitriil/valsartaan parandas elulemust, vähendades oluliselt üldist suremust 2,8% (sakubitriil/valsartaan, 17%, enalapriil, 19,8%). Suhteline riski vähenemine oli 16% võrreldes enalapriiliga (vt tabel 3).

Tabel 3 Ravi toime esmasele liitulemusnäitajale, selle komponentidele ja üldisele suremusele, jälgimisperioodi kestuse mediaan 27 kuud

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

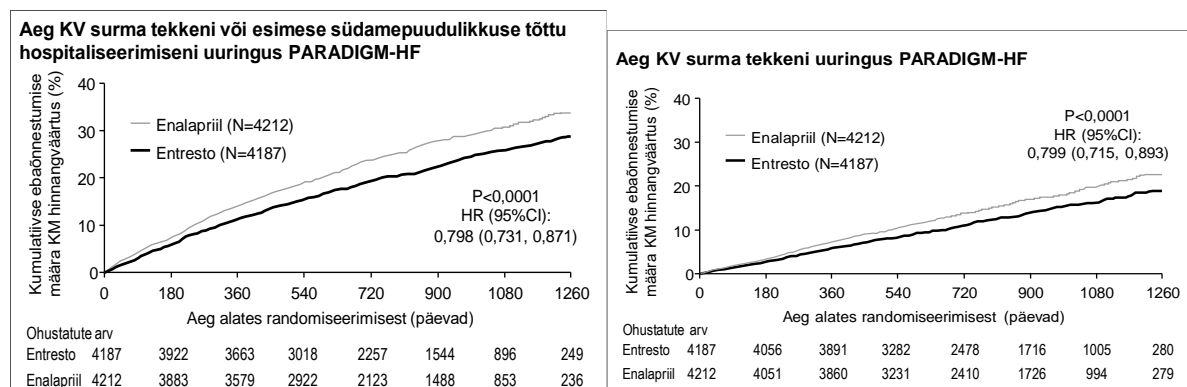
*Esmast tulemusnäitajat määratleti kui aega esimese kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhu tekkeni.

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

***Ühepoolne p-väärtus

[#]Täielik analüüsikogum

Joonis 1 Esmase liitulemusnäitaja ja KV surma komponendi Kaplani-Meieri kõverad



TITRATION

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

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

Lapsed

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, III faasi uuring, oli rahvusvaheline randomiseeritud topeltpimeuuring, kus võrreldi sakubitriili/valsartaani enalapriiliga 375 lapsel vanuses 1 kuu kuni <18 aastat, kellel oli süsteemset vasaku vatsakese süstoolsest düsfunktsioonist (LVEF $\leq 45\%$ või fraktsiooni lühenemine $\leq 22,5\%$) tingitud südamepuudulikkus. Põhiline eesmärk oli selgitada, kas sakubitriil/valsartaan oli enalapriilist parem südamepuudulikkusega lastel 52-nädalase ravi ajal vastavalt globaalsele järjestatud tulemusnäitajale. Globaalselt järjestatud esmane tulemusnäitaja saadi, järjestades patsiente (tulemused kehvemast paremaks) vastavalt kliinilistele sündmustele nagu surm, mehaanilise elustamistoega alustamine, kiireloomuline südamesiirdamise nimekirja lisamine, südamepuudulikkuse süvenemine, funktsionaalse võimekuse meetmed (NYHA/ROSS tulemused) ja patsiendi teavitatud südamepuudulikkuse sümptomid (patsiendi globaalne hindamisskaala, *Patient Global Impression Scale* [PGIS]). Uuringust välistati süsteemse parema vatsakese või ühe vatsakesega patsiendid ja piiratud või hüpertroofse kardiomiopaatia patsiendid. Sakubitriili/valsartaani lõplik säilitusannus oli 2,3 mg/kg kaks korda ööpäevas lastel vanuses 1 kuu kuni <1 aasta ja 3,1 mg/kg kaks korda ööpäevas patsientidel vanuses 1 aasta kuni <18 aastat maksimaalse annusega 200 mg kaks korda ööpäevas. Enalapriili lõplik säilitusannus oli 0,15 mg/kg kaks korda ööpäevas lastel vanuses 1 kuu kuni <1 aasta ja 0,2 mg kaks korda ööpäevas lastel vanuses 1 aasta kuni <18 aastat maksimaalse annusega 10 mg kaks korda ööpäevas.

Uuringus oli 9 patsienti vanuses 1 kuu kuni <1 aasta, 61 patsienti vanuses 1 aasta kuni <2 aastat, 85 patsienti vanuses 2 kuni <6 aastat ja 220 patsienti vanuses 6 kuni <18 aastat. Ravielselt oli 15,7% patsientidest NYHA/ROSS klass I, 69,3% klass II, 14,4% klass III ja 0,5% klass IV. Keskmise LVEF oli 32%. Kõige sagedasemad südamepuudulikkuse algpõhjused olid seotud kardiomiopaatia (63,5%). Enne uuringus osalemist said patsiendid raviks peamiselt AKE inhibiitoreid/ARB-e (93%), beetablokaatoreid (70%), aldosterooni antagonistide (70%) ja diureetikume (84%).

Globaalselt järjestatud esmase tulemusnäitaja Mann-Whitney testi tõenäosus oli 0,907 (95% CI 0,72...1,14), eelistades numbriliselt sakubitriili/valsartaani (vt tabel 4). Sakubitriil/valsartaan ja enalapriil demonstreerisid võrreldavaid kliiniliselt olulisi paranemisi teisestes tulemusnäitajates NYHA/ROSS klassis ja PGIS skoori muutuses võrreldes algväärtusega. 52. nädalal esines muutusi NYHA/ROSS funktsionaalses klassis algväärtusest järgnevalt: tulemused paranesid 37,7% ja 34,0% patsientidest; jäid muutumatuks 50,6% ja 56,6% patsientidest; läksid kehvemaks 11,7% ja 9,4% patsientidest vastavalt sakubitriili/valsartaani ja enalapriili rühmas. Sarnaselt esines muutusi PGIS skooris võrreldes algväärtusega järgnevalt: tulemused paranesid 35,5% ja 34,8% patsientidest; jäid muutumatuks 48,0% ja 47,5% patsientidest; halvenesid 16,5% ja 17,7% patsientidest vastavalt sakubitriili/valsartaani ja enalapriili rühmas. NT-proBNP vähenes algväärtusega võrreldes oluliselt mõlemas ravirühmas. NT-proBNP vähenemise ulatus Entrestoga sarnanes sellele, mida täheldati südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidel uuringus PARADIGM-HF. Võttes aluseks, et sakubitriil/valsartaan parandas lõpptulemusi ja vähendas NT-proBNP sisaldust uuringus PARADIGM-HF, ja et NT-proBNP väärtused vähenesid koos sümptomaatiliste ja funktsionaalsete

tulemuste paranemisega võrreldes algväärtusega uuringus PANORAMA-HF, oli mõistlik järeldada kliinilist kasu südamepuudulikkusega lastele. Alla 1-aastaseid patsiente oli liiga vähe, et hinnata sakubitriili/valsartaani efektiivsust antud vanuserühmas.

Tabel 4 Ravitoime vastavalt globaalselt järjestatud esmasele tulemusnäitajale uuringus PANORAMA-HF

	Sakubitriil/valsartaan N=187	Enalapriil N=188	Ravitoime
Globaalselt järjestatud esmane tulemusnäitaja	Soovitud tulemuse tõenäosus (%)*	Soovitud tulemuse tõenäosus (%)*	Tõenäosus** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72...1,14)

*Soovitud tulemuse tõenäosust või Mann-Whitney tõenäosust antud ravi kohta hinnati vastavalt võitude protsendile globaalselt järjestatud skoori võrdluses paarikaupa sakubitriili/valsartaaniga ravitud patsientide ja enalapriiliga ravitud patsientide vahel (iga kõrgemat skoori loeti üheks võiduks ja iga võrdset skoori loeti pooleks võiduks).

**Mann-Whitney testi tõenäosust arutati vastavalt hinnangulisele Mann-Whitney tõenäosusele enalapriili kohta jagatuna hinnangulise Mann-Whitney tõenäosusega sakubitriili/valsartaani kohta, kus tõenäosus <1 tähendas sakubitriili/valsartaani paremust ja >1 enalapriili paremust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Lapsed

Sakubitriili/valsartaani farmakokineetikat hinnati südamepuudulikkusega lastel vanuses 1 kuu kuni <1 aasta ja 1 aasta kuni <18 aastat ja viitas, et sakubitriili/valsartaani farmakokineetiline profiil on sarnane lastel ja täiskasvanud patsientidel.

Täiskasvanud

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

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

Eritumine

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Soo mõju

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Fertiilsus, reproduktsioon ja areng

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

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

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

Muud prekliinilised leiud

Sakubitriil/valsartaan

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

Sakubitril

Noortel rottidel (7 kuni 70 päeva pärast sündi), keda raviti sakubitriliga, aeglustus vanusest tulenev luukoe areng ja luude pikenemine ligikaudu 2-kordse sakubitrili aktiivse metaboliidi, LBQ657, AUC ekspositsiooni tõusuga vastavalt sakubitrili/valsartaani laste kliinilisele annusele 3,1 mg/kg kaks korda ööpäevas. Nende leidude mehhanism noortel rottidel ja seetõttu olulisus laste populatsioonile on teadmata. Uuring täiskasvanud rottidega näitas vaid minimaalset mööduvat pärssivat toimet luukoe mineraalsele tihedusele, kuid mitte ühelegi teisele luukasvuga seotud parameetrile, mis viitab sellele, et sakubitrilil ei ole normaalses tingimustes olulist toimet täiskasvanud patsientide luukoele. Siiski ei saa välistada sakubitrili kergem mööduvat toimet luumurdude varasele paranemisfaasile. Kliinilised andmed lastel (uuring PANORAMA-HF) ei tõendanud, et sakubitrilil/valsartaanil on toimet kehakaalule, pikkusele, pea ümbermõõdule ja luumurdude esinemissagedusele. Uuringus ei mõõdetud luutihedust. Pikaajalised andmed lastel (luu)kasvu ja luumurdude esinemissageduse kohta aga puuduvad.

Valsartaan

Noortel rottidel (7 kuni 70 päeva pärast sündi), keda raviti valsartaani annustega alates 1 mg/kg/ööpäevas tekkisid pöördumatud muutused neerudes, mis seisnesid tubulaarses nefropaatias (vahel kaasnes tubulaarepiteeli nekroos) ja vaagna dilatatsioon. Need muutused neerudes on vastavad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II 1. tüüpi blokaatorite oodatava tugevnenud farmakoloogilise toimega; neid toimeid täheldati rottidel, kes said ravi esimesel 13 elupäeval. See periood vastab inimese 36. rasedusnädalale, mis võib vahel ulatuda kuni 44. nädalani pärast viljastumist. Funktsionaalne neeru küpsemine on inimestel esimesel eluaastal pidev protsess. Seetõttu ei saa kliinilist olulisust lastel vanuses alla 1 aasta välistada, samas kui prekliinilised andmed ei viita ohutusalastele probleemidele üle 1 aasta vanuste laste puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Graanuli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Talk

Õhuke polümeerikate

Aluseline butüleeritud metakrülaadi kopolümeer
Talk
Steariinhape
Naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest

Entresto 6 mg/6 mg graanulid avatavas kapslis

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)

Entresto 15 mg/16 mg graanulid avatavas kapslis

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak
Propüleenglükool
Punane raudoksiid (E172)
Ammoniaagilahus (kontsentreeritud)
Kaaliumhüdroksoid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PA/Alu/PVC blistrid

Entresto 6 mg/6 mg graanulid avatavas kapslis

Pakendi suurus: 60 kapslit.

Entresto 15 mg/16 mg graanulid avatavas kapslis

Pakendi suurus: 60 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutamine lastel

Patsiente ja hooldajaid tuleb juhendada kapslit(kapsleid) ettevaatlikult avama, et vältida kapsli sisu maha sattumist või hajumist õhku. Soovitatav on hoida kapslit püstises asendis, värviline kapslikaas üleval pool, ja eemaldada kapslikaas kapslikehast.

Kapslisisu tuleb puistata 1...2 teelusikale pehmele toidule väikeses nõus.

Graanuleid sisaldav toit tuleb kohe ära tarbida.

Tühjad kapsli kestad tuleb kohe ära visata.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Entresto 6 mg/6 mg graanulid avatavas kapslis

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg graanulid avatavas kapslis

EU/1/15/1058/024

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Õhukese polümeerikattega tabletid

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Graanulid avatavas kapslis

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid, lühendatud vorm on lubatud, kui see on tehnilistel põhjustel nõutav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/017 196 õhukese polümeerikattega tabletti (7 pakendit, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid, lühendatud vorm on lubatud, kui see on tehnilistel põhjustel nõutav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/017 196 õhukese polümeerikattega tabletti (7 pakendit, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid, lühendatud vorm on lubatud, kui see on tehnilistel põhjustel nõutav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 24 mg/26 mg tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid, lühendatud vorm on lubatud, kui see on tehnilistel põhjustel nõutav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid, lühendatud vorm on lubatud, kui see on tehnilistel põhjustel nõutav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid, lühendatud vorm on lubatud, kui see on tehnilistel põhjustel nõutav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 49 mg/51 mg tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid, lühendatud vorm on lubatud, kui see on tehnilistel põhjustel nõutav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid, lühendatud vorm on lubatud, kui see on tehnilistel põhjustel nõutav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/004	168 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, igas 56)
EU/1/15/1058/016	196 õhukese polümeerikattega tabletti (7 pakendit, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid, lühendatud vorm on lubatud, kui see on tehnilistel põhjustel nõutav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 97 mg/103 mg tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 6 mg/6 mg graanulid avatavas kapslis
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 4 graanulit, mis vastab 6,1 mg sakubitriilile ja 6,4 mg valsartaanile (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid avatavas kapslis

60 kapslit, igas 4 graanulit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Avage kapsel ja puistake graanulid toidule.
Ärge neelake kapsleid.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/023 60 kapslit, igas 4 graanulit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 6 mg/6 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 6 mg/6 mg graanulid kapslis
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ärge neelake kapsleid.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 15 mg/16 mg graanulid avatavas kapslis
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 10 graanulit, mis vastab 15,18 mg sakubitriilile ja 16,07 mg valsartaanile (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid avatavas kapslis

60 kapslit, igas 10 graanulit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Avage kapsel ja puistake graanulid toidule.
Ärge neelake kapsleid.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1058/024 60 kapslit, igas 10 graanulit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entresto 15 mg/16 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entresto 15 mg/16 mg graanulid kapslis
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ärge neelake kapsleid.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Entresto ja milleks seda kasutatakse

Entresto on südameravim, mis sisaldab angiotensiini retseptori-neprilüsiini inhibiitorit. See koosneb kahest toimeainest - sakubitrilil ja valsartaan.

Entrestot kasutatakse pikaajalise südamepuudulikkuse ühe tüübi raviks täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (üheaastased ja vanemad).

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

2. Mida on vaja teada enne Entresto võtmist

Entrestot ei tohi võtta:

- kui olete sakubitriili, valsartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate mõnda ravimit, mida nimetatakse angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriks (näiteks enalapriil, lisinopriil või ramipriil), mida kasutatakse kõrge vererõhu või südamepuudulikkuse raviks. Kui te olete AKE inhibiitorit võtnud, oodake vähemalt 36 tundi enne Entresto võtmise alustamist (vt „Muud ravimid ja Entresto”).
- kui teil on kunagi esinenud angioödeem (kiirelt tekkiv nahaalune turse piirkondades nagu nägu, kurk, käed ja jalad, mis võivad olla eluohtlikud, kui turse kurgus blokeerib hingamisteed) AKE inhibiitori või angiotensiini retseptori blokaatori (ARB) (näiteks valsartaan, telmisartaan või irbesartan) kasutamisel.
- kui teil on kunagi esinenud angioödeem, mis on pärilik või mille põhjus on teadmata (idiopaatiline).
- kui teil on suhkurtõbi või neerutalitluse häire ning teid ravitakse täiendavalt vererõhu alandamiseks ravimiga, mis sisaldab aliskireeni (vt „Muud ravimid ja Entresto”).
- kui teil on raske maksahaigus.
- kui te olete üle 3 kuu rase (vt „Rasedus ja imetamine”).

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teid ravitakse angiotensiini retseptori blokaatori (ARB) või aliskireeniga (vt „Entrestot ei tohi võtta”);
- kui teil on kunagi esinenud angioödeem (vt „Entrestot ei tohi võtta” ja lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on madal vererõhk või te võtate teisi ravimeid, mis alandavad vererõhku (näiteks uriini teket suurendav ravim (diureetikum)) või kui te oksendate või teil on kõhulahtisus, eriti kui olete 65-aastane või vanem või teil on neeruhaigus ja madal vererõhk;
- kui teil on neeruhaigus;
- kui teil on vedelikupuudus;
- kui teie neeruarter on ahenenud;
- kui teil on maksahaigus;
- kui teil on hallutsinatsioonid, paranoiat või unehäireid Entresto võtmise ajal;
- kui teil on hüperkaleemia (kõrge kaaliumisisaldus veres);
- kui teil on NYHA IV klassi südamepuudulikkus (võimetus olla füüsiliselt aktiivne ilma ebamugavustundeta ja sümptomid võivad ilmned a isegi puhkeolekus).

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

Teie arst võib regulaarselt kontrollida teie vere kaaliumi- ja naatriumisisaldust kogu ravi vältel Entrestoga. Lisaks võib arst kontrollida teie vererõhku ravi alguses ja annuste suurendamisel.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele vanuses alla 1 aasta, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud. Lastele vanuses 1 aasta ja vanemad kehakaaluga alla 40 kg antakse seda ravimit graanulitena (tablettide asemel).

Muud ravimid ja Entresto

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

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

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

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Entresto sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 97 mg/103 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Entrestot võtta

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

Täiskasvanud

Tavaliselt alustatakse ravi kas 24 mg/26 mg või 49 mg/51 mg tabletiga kaks korda ööpäevas (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul). Teie arst määrab täpse algannuse vastavalt sellele, mis ravimeid te varasemalt võtnud olete ja teie vererõhule. Seejärel kohandab arst teie ravimiannust vastavalt teie ravivastusele iga 2...4 nädala järel, kuni saavutatakse teile sobivaim annus.

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

Lapsed ja noorukid (üheaastased ja vanemad)

Teie (või teie lapse) arst määrab algannuse vastavalt kehakaalule ja teistele teguritele, sealhulgas varasemalt võetud ravimid. Arst kohandab ravimiannust iga 2...4 nädala järel, kuni saavutatakse sobivaim annus.

Entrestot tuleb võtta kaks korda ööpäevas (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul).

Entresto õhukese polümeerikattega tabletid ei ole mõeldud kasutamiseks lastel, kes kaaluvad vähem kui 40 kg. Nendele patsientidele on olemas Entresto graanulid.

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

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

Kui te võtate Entrestot rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Entrestot võtta

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

Kui te lõpetate Entresto võtmise

Ravi katkestamine Entrestoga võib teie seisundit halvemaks muuta. Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

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

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

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

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

- madal vererõhk, mis võib põhjustada pearingluse ja uimasuse sümptomeid (hüpotensioon);
- kõrge kaaliumisisaldus veres vereanalüüsi põhjal (hüperkaleemia);
- neerutalitluse häire (neerukahjustus).

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

- köha;
- pearinglus;
- kõhulahtisus;
- vere punaliblede arvu vähenemine vereanalüüsi põhjal (aneemia);
- väsimus;
- (äge) neerude võimetus korralikult töötada (neerupuudulikkus);
- madal kaaliumisisaldus veres vereanalüüsi põhjal (hüpokaleemia);
- peavalu;
- minestus (sünkoop);
- nõrkus (asteenia);
- iiveldus;
- madal vererõhk (pearinglus, uimasus) tõustes püsti istuvast või lamavast asendist;
- gastriit (maovalu, iiveldus);
- pöörlemise tunne (vertiigo);
- madal veresuhkrisisaldus vereanalüüsi põhjal (hüpoglükeemia).

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

- allergiline reaktsioon lööbe ja sügelusega (ülitundlikkus);
- pearinglus tõustes püsti istuvast asendist (posturaalne pearinglus);
- madal naatriumisisaldus veres vereanalüüsi põhjal (hüponatreemia).

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

- asjade, mida ei eksisteeri, nägemine, kuulmine või tundmine (hallutsinatsioonid);
- muutused uneharjumustes (unehäired).

Väga harv (võib tekkida 1-1 inimesel 10 000-st)

- paranoia.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Entrestot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Entresto sisaldab

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

Kuidas Entresto välja näeb ja pakendi sisu

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

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Entresto 6 mg/6 mg graanulid avatavas kapslis Entresto 15 mg/16 mg graanulid avatavas kapslis sakubitriil/valsartaan (*sacubitrilum/valsartanum*)

Enne ravimi võtmist (või lapsele andmist) lugege hoolikalt infolehte, sest siin on vajalikku teavet.

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Entresto ja milleks seda kasutatakse

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

Entrestot kasutatakse pikaajalise südamepuudulikkuse ühe tüübi raviks lastel ja noorukitel (üheaastased ja vanemad).

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

2. Mida on vaja teada enne Entresto võtmist (või lapsele andmist)

Entrestot ei tohi võtta:

- kui olete (või teie laps on) sakubitriili, valsartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate (või teie laps võtab) mõnda ravimit, mida nimetatakse angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriks (näiteks enalapriil, lisinopriil või ramipriil), mida kasutatakse kõrge vererõhu või südamepuudulikkuse raviks. Kui te olete AKE inhibiitorit võtnud, oodake vähemalt 36 tundi enne Entresto võtmise alustamist (vt „Muud ravimid ja Entresto”).
- Kui teil (või teie lapsel) on kunagi esinenud angioödeem (kiirelt tekkiv nahaalune turse piirkondades nagu nägu, kurk, käed ja jalad, mis võivad olla eluohtlikud, kui turse kurgus blokeerib hingamisteed) AKE inhibiitori või angiotensiini retseptori blokaatori (ARB) (näiteks valsartaan, telmisartaan või irbesartan) kasutamisel.
- kui teil (või teie lapsel) on kunagi esinenud angioödeem, mis on pärilik või mille põhjus on teadmata (idiopaatiline).
- kui teil (või teie lapsel) on suhkurtõbi või neerutalitluse häire ning teid ravitakse täiendavalt vererõhu alandamiseks ravimiga, mis sisaldab aliskireeni (vt „Muud ravimid ja Entresto”).
- kui teil (või teie lapsel) on raske maksahaigus.
- kui te olete (või teie laps on) üle 3 kuu rase (vt „Rasedus ja imetamine”).

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teid (või teie last) ravitakse angiotensiini retseptori blokaatori (ARB) või aliskireeniga (vt „Entrestot ei tohi võtta”);
- kui teil (või teie lapsel) on kunagi esinenud angioödeem (vt „Entrestot ei tohi võtta” ja lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil (või teie lapsel) on madal vererõhk või te võtate teisi ravimeid, mis alandavad vererõhku (näiteks uriini teket suurendav ravim (diureetikum)) või kui te oksendate või teil on kõhulahtisus, eriti kui olete 65-aastane või vanem või teil on neeruhaigus ja madal vererõhk;
- kui teil (või teie lapsel) on neeruhaigus;
- kui teil (või teie lapsel) on vedelikupuudus;
- kui teie (või teie lapse) neeruarter on ahenenud;
- kui teil (või teie lapsel) on maksahaigus;
- kui teil (või teie lapsel) on hallutsinatsioonid, paranoiat või unehäireid Entresto võtmise ajal;
- kui teil (või teie lapsel) on hüperkaleemia (kõrge kaaliumisisaldus veres);
- kui teil (või teie lapsel) on NYHA IV klassi südamepuudulikkus (võimetus olla füüsiliselt aktiivne ilma ebamugavustundeta ja sümptomid võivad ilmnedagi isegi puhkeolekus).

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

Teie arst võib regulaarselt kontrollida teie vere kaaliumi- ja naatriumisisaldust kogu ravi vältel Entrestoga. Lisaks võib arst kontrollida teie vererõhku ravi alguses ja annuste suurendamisel.

Lapsed (vanuses alla 1 aasta)

Ravimi kasutamine lastel vanuses alla 1 aasta ei ole soovitatav. Kasutuskogemus selle vanusrühma lastel on piiratud. Entresto õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval lastele, kelle kehakaal on üle 40 kg.

Muud ravimid ja Entresto

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

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

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

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Entresto sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 97 mg/103 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Entrestot võtta

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

Teie (või teie lapse) arst määrab algannuse vastavalt kehakaalule ja teistele teguritele, sealhulgas varasemalt võetud ravimid. Arst kohandab ravimiannust iga 2...4 nädala järel, kuni saavutatakse sobivaim annus.

Entrestot tuleb võtta kaks korda ööpäevas (üks kord hommikul ja üks kord õhtul).

Vaadake kasutusjuhendist, kuidas valmistada ja võtta Entresto graanuleid.

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

Kui te võtate Entrestot rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate (või teie laps unustab) Entrestot võtta

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

Kui te lõpetate (või teie laps lõpetab) Entresto võtmise

Ravi katkestamine Entrestoga võib teie seisundit halvemaks muuta. Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

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

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

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

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

- madal vererõhk, mis võib põhjustada pearingluse ja uimasuse sümptomeid (hüpotensioon);
- kõrge kaaliumisisaldus veres vereanalüüsi põhjal (hüperkaleemia);
- neerutalitluse häire (neerukahjustus).

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

- köha;
- pearinglus;
- kõhulahtisus;
- vere punaliblede arvu vähenemine vereanalüüsi põhjal (aneemia);
- väsimus;
- (äge) neerude võimetus korralikult töötada (neerupuudulikkus);
- madal kaaliumisisaldus veres vereanalüüsi põhjal (hüpokaleemia);
- peavalu;
- minestus (sünkoop);
- nõrkus (asteenia);
- iiveldus;
- madal vererõhk (pearinglus, uimasus) tõustes püsti istuvast või lamavast asendist;
- gastriit (maovalu, iiveldus);
- pöörlemise tunne (vertiigo);
- madal veresuhkruisisaldus vereanalüüsi põhjal (hüpoglükeemia).

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

- allergiline reaktsioon lööbe ja sügelusega (ülitundlikkus);
- pearinglus tõustes püsti istuvast asendist (posturaalne pearinglus);
- madal naatriumisisaldus veres vereanalüüsi põhjal (hüponatreemia).

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

- asjade, mida ei eksisteeri, nägemine, kuulmine või tundmine (hallutsinatsioonid);
- muutused uneharjumustes (unehäired).

Väga harv (võib tekkida 1-l inimesel 10 000-st)

- paranoia.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil (või teie lapsel) tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Entrestot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Entresto sisaldab

- Toimeained on sakubitriil ja valsartaan.
 - Üks Entresto 6 mg/6 mg graanulid avatavas kapslis (graanulid kapslis) sisaldab nelja graanulit, mis vastab 6,1 mg sakubitriilile ja 6,4 mg valsartaanile (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).
 - Üks Entresto 15 mg/16 mg graanulid avatavas kapslis (graanulid kapslis) sisaldab kümnet graanulit, mis vastab 15,18 mg sakubitriilile ja 16,07 mg valsartaanile (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).
- Teised graanulite koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid ja talk
- Tableti katte teised koostisosad on aluseline butüleeritud metakrülaadi kopolümeer, talk, steariinhape ja naatriumlaurüülsulfaat (vt lõigu 2 lõpus „Entresto sisaldab naatriumi“).
- Kapsli kesta teised koostisosad on hüpromelloos, titaandioksiid (E171), raudoksiid (kollane) (E172) (ainult Entresto 15 mg/16 mg) ja trükitint.
 - Trükitindi koostisosad on šellak, propüleenglükool, raudoksiid (punane) (E172), ammoniaagilahus (kontsentreeritud) ja kaaliumhüdroksiid.

Kuidas Entresto välja näeb ja pakendi sisu

Entresto 6 mg/6 mg graanulid on valget kuni kahvatukollast värvi, ümmarguse kujuga, ligikaudu 2 mm läbimõõduga ja need on kõvakapsli sees. Kapsel koosneb valgest korgist, millel on punane markeering „04“, ja läbipaistvast kehast, millel on punane markeering „NVR“. Nii kapslikehale kui -korgile on trükitud nool.

Entresto 15 mg/16 mg graanulid on valget kuni kahvatukollast värvi, ümmarguse kujuga, ligikaudu 2 mm läbimõõduga ja need on kõvakapsli sees. Kapsel koosneb kollasest korgist, millel on punane markeering „10“, ja läbipaistvast kehast, millel on punane markeering „NVR“. Nii kapslikehale kui -korgile on trükitud nool.

Entresto 6 mg/6 mg graanulid avatavas kapslis ja Entresto 15 mg/16 mg graanulid avatavas kapslis tarnitakse pakendites, mis sisaldavad 60 kapslit.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Entresto 6 mg/6 mg graanulite avatavas kapslis ja Entresto 15 mg/16 mg graanulite avatavas kapslis kasutusjuhend

Entresto graanulite õige kasutamise tagamiseks teie lapsel on oluline neid juhiseid järgida. Teie arst, apteeker või õde näitab teile, kuidas seda teha. Küsimuste korral pöörduge nende poole.

Entresto graanulid on kapslites ja saadaval kahes tugevuses: 6 mg/6 mg graanulid ja 15 mg/16 mg graanulid. Kapslid on pakendatud blisteritesse. Sõltuvalt teie lapsele vajaminevast annusest võite saada ühte või mõlemat tugevust.

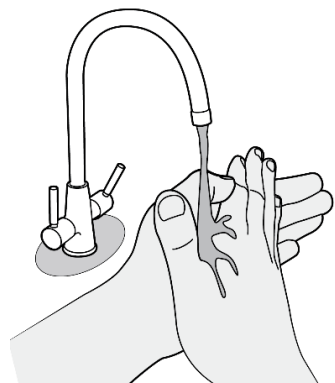
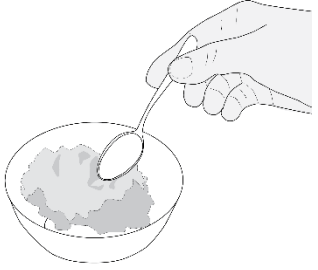
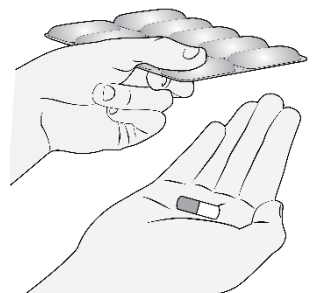
Kahe tugevuse erinevust näete kapsli kapslikaane värvi ja sellel oleva trüki järgi:

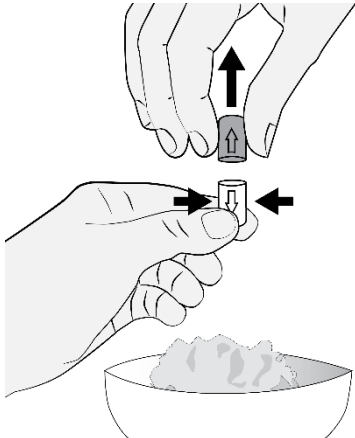
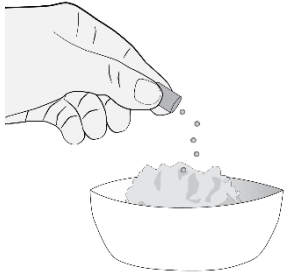

- 6 mg/6 mg graanuleid sisaldaval kapslil on valge kapslikaas, mille peale on trükitud number 04;
- 15 mg/16 mg graanuleid sisaldaval kapslil on kollane kapslikaas, mille peale on trükitud number 10.

Entresto graanuleid sisaldavad kapslid tuleb enne kasutamist avada.

ÄRGE NEELAKE kogu kapslit. ÄRGE NEELAKE tühje kapsli kesti.

Kui te kasutate mõlema tugevusega Entresto graanuleid, veenduge, et kasutate iga tugevusega kapsleid õige arv vastavalt teie arsti, apteekri või õe juhistele.

1. samm	<ul style="list-style-type: none">• Peske ja kuivatage käed.	
2. samm	<ul style="list-style-type: none">• Asetage järgmised esemed kuivale tasasele pinnale:<ul style="list-style-type: none">○ väike kaus, tass või lusikas väikese koguse pehme toiduga, mis lapsele meeldib;○ Entresto graanuleid sisaldavate kapslitega blister(blistrid).• Kontrollige, kas teil on Entresto graanulite õige(d) tugevus(ed).	
3. samm	<ul style="list-style-type: none">• Kapsli(te) eemaldamiseks blisterist vajutage blisteri(te)le.	

4. samm	<p>Kapsli avamiseks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hoidke kapslit püstises asendis (värviline kapslikaas üleval), nii et graanulid oleksid kapsli põhjas; • hoidke kapslit pehme toidu kohal; • pigistage õrnalt kapsli keskosa ja tõmmake kergelt, et eraldada kahte kapsli otsa. Olge ettevaatlik, et sisu maha ei satuks. 	
5. samm	<ul style="list-style-type: none"> • Tühjendage kõik graanulid kapslist toidule. • Veenduge, et te ei jäta graanuleid kapslisse. <p>Kui vajate ettenähtud annuse saavutamiseks rohkem kui ühte kapslit, korrake samme 4 ja 5.</p>	
6. samm	<p>Toitke last graanuleid sisaldava toiduga kohe, veendudes, et teie laps sööb selle kõik ära.</p> <p>Veenduge, et teie laps ei näri graanuleid, et vältida maitse muutumist.</p>	
7. samm	Visake tühjad kapsli kestad minema.	