

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita
Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita
Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 24.3 mg sacubitril u 25.7 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju sacubitril valsartan).

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 48.6 mg sacubitril u 51.4 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju sacubitril valsartan).

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 97.2 mg sacubitril u 102.8 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju sacubitril valsartan).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' għamla mzaqqa u ovali u ta' lewn vjola u abjad bi għnub tasturati, mingħajr sinjali dritti, imnaqqxa b'"NVR" fuq naħa waħda u "LZ" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 13.1 mm x 5.2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' għamla mzaqqa u ovali u ta' lewn isfar pallidu bi għnub tasturati, mingħajr sinjali dritti, imnaqqxa b'"NVR" fuq naħa waħda u "L1" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 13.1 mm x 5.2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' għamla mzaqqa u ovali u ta' lewn roża ċar bi għnub tasturati, mingħajr sinjali dritti, imnaqqxa b'"NVR" fuq naħa waħda u "L11" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 15.1 mm x 6.0 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Insuffiċjenza tal-qalb fl-adulti

Entresto huwa indikat f'pazjenti adulti għat-trattament ta' insuffiċjenza sintomatika kronika tal-qalb bi frazzjoni mnaqqsa ta' tfigh 'il barra (ara sezzjoni 5.1).

Insuffiċjenza tal-qalb fit-tfal

Entresto huwa indikat fit-tfal u l-adolessenti ta' età ta' sena jew ikbar għat-trattament ta' insuffiċjenza sintomatika kronika tal-qalb b'disfunzjoni sistolika fil-ventrikulu tax-xellug (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Kunsiderazzjonijiet generali

Entresto m'għandux jingħata flimkien ma' inibitur ta' enzima li tikkonverti l-angiotensin (ACE - *angiotensin-converting enzyme*) jew ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB - *angiotensin II receptor blocker*). Minhabba r-riskju potenzjali ta' anġjoedima meta jintuża fl-istess hin ma' inibitur ta' ACE, m'għandux jinbeda għal mill-inqas 36 siegħa wara li titwaqqaf it-terapija b'inibitur ta' ACE (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

Il-valsartan li jinsab f'Entresto huwa aktar bijodisponibbli mill-valsartan fil-formulazzjonijiet ta' pilloli oħra li qegħdin fis-suq (ara sezzjoni 5.2).

Jekk tinqabeż doża, il-pazjent għandu jieħu d-doża li jmiss fil-hin skedat.

Insuffiċjenza tal-qalb fl-adulti

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Entresto hija ta' pillola waħda ta' 49 mg/51 mg darbtejn kuljum, hlief fis-sitwazzjonijiet deskritti isfel. Id-doża għandha tiġi rduppjata wara 2-4 ġimgħat sad-doża mmirata ta' pillola waħda ta' 97 mg/103 mg darbtejn kuljum, skont kif ittollerata mill-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-pazjenti jkollhom problemi ta' tollerabilità (pressjoni sistolika tad-demem [SBP - *systolic blood pressure*] ≤ 95 mmHg, pressjoni baxxa sintomatika, iperkalimja, disfunzjoni tal-kliewi), huwa rakkomandat aġġustament ta' prodotti mediċinali li jittieħdu fl-istess waqt, titrazzjoni 'l isfel temporanja jew twaqqif ta' Entresto (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju PARADIGM-HF, Entresto ingħata flimkien ma' terapiji oħra għal insuffiċjenza tal-qalb, minflok inibitur ta' ACE jew ARB ieħor (ara sezzjoni 5.1). Teżisti esperjenza limitata f'pazjenti li bħalissa mhux qed jieħdu inibitur ta' ACE jew ARB jew li qed jieħdu doži baxxi ta' dawn il-prodotti mediċinali, għalhekk doża tal-bidu ta' 24 mg/26 mg darbtejn kuljum u titrazzjoni tad-doża bil-mod (irduppar kull 3-4 ġimgħa) huma rakkomandati f'dawn il-pazjenti (ara "TITRAZZJONI" f'sezzjoni 5.1).

It-trattament m'għandux jinbeda f'pazjenti b'livell ta' potassium fis-serum ta' >5.4 mmol/l jew b'SBP ta' <100 mmHg (ara sezzjoni 4.4). Doża tal-bidu ta' 24 mg/26 mg darbtejn kuljum għandha tiġi kkunsidrata għall-pazjenti b'SBP ta' ≥ 100 sa 110 mmHg.

Insuffiċjenza tal-qalb fit-tfal

Tabella 1 turi d-doża rakkomandata għal pazjenti pedjatriċi. Id-doża rakkomandata għandha tittiehed darbtejn kuljum oralment. Id-doża għandha tiġi miżjuda kull 2-4 ġimgħat sakemm tintlaħaq id-doża fil-mira, kif inhi ttollerata mill-pazjent.

Entresto pilloli miksija b'rita mhux adattati għal tfal li jiżnu inqas minn 40 kg. Entresto granijiet huma disponibbli għal dawn il-pazjenti.

Tabella 1 Titrazzjoni tad-doża rakkomandata

Piż tal-pazjent	Għanda tingħata darbtejn kuljum			
	Nofs id-doża tal-bidu *	Doża tal-bidu	Doża Intermedja	Id-doża fil-mira
Pazjenti pedjatriċi li jiżnu inqas minn 40 kg	0.8 mg/kg [#]	1.6 mg/kg [#]	2.3 mg/kg [#]	3.1 mg/kg [#]
Pazjenti pedjatriċi li jiżnu tal-inqas 40 kg, inqas minn 50 kg	0.8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pazjenti pedjatriċi li jiżnu tal-inqas 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Nofs id-doża tal-bidu hija rakkomandata f' pazjenti li ma kinux qed jieħdu inibitur ACE jew ARB jew li kienu qed jieħdu doži baxxi ta' dawn il-prodotti mediċinali, pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi (rata stmata ta' filtrazzjoni glomeruli [eGFR - *Estimated Glomerular Filtration Rate*] <60 ml/min/1.73 m²) u pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied moderat (ara popolazzjonijiet speċjali).

[#]0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 2.3 mg/kg u 3.1 mg/kg jirreferu għall-ammont kombinat ta' sacubitril u valsartan u għandhom jingħataw bl-użu tal-granijiet.

F'pazjenti li bħalissa qed jieħdu inibitur ta' ACE jew ARB jew doži baxxi ta' dawn il-prodotti mediċinali, huwa rakkomandat li jieħdu nofs id-doża tal-bidu. Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu 40 kg sa inqas minn 50 kg, hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 0.8 mg/kg darbtejn kuljum (mogħtija bħala granijiet). Wara l-bidu, id-doża għandha tiżdied għad-doża standard tal-bidu wara it-titrazzjoni tad-doża rakkomandata f' Tabella 1 u aġġustata kull 3-4 ġimgħat.

Pereżempju, pazjent pedjatriku li jiżen 25 kg li qabel ma jkunx ħa inibitur ACE għandu jibda b'nofs id-doża standard tal-bidu, li tikkorrispondi għal 20 mg (25 kg × 0.8 mg/kg) darbtejn kuljum, mogħtija bħala granijiet. Wara li jiġi arrotondat għall-eqreb numru ta' kapsuli sħaħ, dan jikkorrispondi għal 2 kapsuli ta' 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan darbtejn kuljum.

It-trattament m'għandux jinbeda f' pazjenti b'livell ta' potassium fis-serum ta' >5.3 mmol/l jew b'SBP ta' inqas mill-ħames perċentil għall-età tal-pazjent. Jekk pazjenti jesperjenzaw problemi ta' tollerabilità (SBP ta' inqas mill-ħames perċentil għall-età tal-pazjent, pressjoni tad-dem m baxxa sintomatika, iperkalemija, disfunzjoni tal-kliwi), huwa rakkomandat aġġustament tal-prodotti mediċinali li qed jittieħdu fl-istess hin, titrazzjoni 'l isfel temporanja jew waqfien ta' Entresto (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Id-doża għandha tkun konformi mal-funzjoni renali tal-pazjent anzjan.

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża f' pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi (eGFR ta' 60-90 ml/min/1.73 m²).

Nofs id-doża tal-bidu għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m²). Peress li hemm esperjenza klinika limitata ħafna dwar pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 5.1), Entresto għandu jintuża b'kawtela u hija rakkomandata nofs id-doża tal-bidu. F'pazjenti pedjatriċi li jiżnu 40 kg sa inqas minn 50 kg, hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 0.8 mg/kg darbtejn kuljum (mogħtija bħala granijiet). Wara l-bidu, id-doża għandha tiġi miżjuda skont it-titrazzjoni tad-doża rakkomandata kull 2-4 ġimgħat.

M'hemmx esperjenza f'pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju u l-użu ta' Entresto mhux rakkomandat.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża meta jingħata Entresto lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (klassifikazzjoni Child-Pugh A).

Hemm esperjenza klinika limitata f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (klassifikazzjoni Child-Pugh B) jew b'valuri ta' aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) ta' aktar minn darbtejn l-oġġla limitu tal-firxa normali. Entresto għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti u hija rakkomandata nofs id-doża tal-bidu (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). F'pazjenti pedjatriċi li jiżnu 40 kg sa inqas minn 50 kg, hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 0.8 mg/kg darbtejn kuljum (mogħtija bħala granijiet). Wara l-bidu, id-doża għandha tiġi miżjuda skont it-titrazzjoni tad-doża rakkomandata kull 2-4 ġimgħat.

Entresto huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, ċirrozi biljari jew kolestaži gravi (klassifikazzjoni Child-Pugh C) (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Entresto fit-tfal taħt l-età ta' sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Entresto jista' jingħata mal-ikel jew mhux mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelgħu flimkien ma' tazza ilma. Mhux rakkomandat li taqsam jew tfarrak il-pilloli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Użu fl-istess ħin ma' inibituri ta' ACE (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Entresto m'għandux jingħata sa 36 siegħa wara li titwaqqaf it-terapija b'inibitur ta' ACE.
- Storja magħrufa ta' angjoedima relatata ma' inibitur ta' ACE jew terapija ARB preċedenti (ara sezzjoni 4.4).
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika (ara sezzjoni 4.4).
- Użu fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren f'pazjenti b'dijabete mellitus jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
- Indeboliment tal-fwied, ċirrozi biljari u kolestaži gravi (ara sezzjoni 4.2).
- It-tieni jew it-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Imblukkar doppju tas-sistema ta' renin-angjotensina-aldosterone (RAAS)

- Il-kombinazzjoni ta' sacubitril/valsartan flimkien ma' inibitur ta' ACE huwa kontraindikata minhabba r-riskju miżjud ta' angjoedima (ara sezzjoni 4.3). Sacubitril/valsartan m'għandux jinbada sa 36 siegħa wara li tittiehed l-aħħar doża tat-terapija b'inibitur ta' ACE. Jekk it-trattament b'sacubitril/valsartan jitwaqqaf, it-terapija b'inibitur ta' ACE m'għandhiex tinbada sa 36 siegħa wara l-aħħar doża ta' sacubitril/valsartan (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.5).
- Il-kombinazzjoni ta' sacubitril/valsartan ma' inibituri ta' renin diretti bħal aliskiren mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5). Il-kombinazzjoni ta' sacubitril/valsartan ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).
- Entresto fih valsartan u, għalhekk, m'għandux jingħata flimkien ma' prodott mediċinali ieħor li fih ARB (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Pressjoni baxxa

It-trattament m'għandux jinbada sakemm l-SBP ma tkunx ≥ 100 mmHg għal pazjenti adulti jew inqas mill-ħames percentil SBP għall-età tal-pazjent pedjatriku. Pazjenti b'SBP taħt dawn il-valuri ma kinux studjati (ara sezzjoni 5.1). Ġew irrapporati każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti adulti kkurati b'sacubitril/valsartan matul l-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8), speċjalment f'pazjenti ≥ 65 sena, pazjenti b'mard tal-kliewi u pazjenti b'SBP baxxa (<112 mmHg). Meta tinbada t-terapija jew matul it-titrazzjoni tad-doża b'sacubitril/valsartan, il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata bħala rutina. Jekk ikun hemm pressjoni baxxa, huma rakkomandati titrazzjoni 'l isfel temporanja jew twaqqif ta' sacubitril/valsartan (ara sezzjoni 4.2). Għandhom jiġu kkunsidrati aġġustament tad-doża tad-dijuretiki, anti-ipertensivi konkomitanti u trattament ta' kawżi oħrajn ta' pressjoni baxxa (eż. ipovolemija). Pressjoni baxxa sintomatika hija aktar probabbli jekk il-pazjent ikun naqqas mill-volum, eż. permezz ta' terapija diuretika, restrizzjoni tal-melħ għal skop ta' dieta, dijarrea jew remettar. It-tnaqqis tas-sodju u/jew tal-volum għandu jiġi kkoreġut qabel jinbada t-trattament b'sacubitril/valsartan, madankollu, tali azzjoni korrettiva għandha tintiżen bir-reqqa kontra r-riskju ta' tagħbija eċċessiva tal-volum.

Indeboliment tal-kliewi

Evalwazzjoni tal-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb għandha dejjem tinkludi valutazzjoni tal-funzjoni renali. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn ħafif sa moderat huma aktar f'riskju li jiżviluppaw pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.2). Teżisti esperjenza klinika limitata ħafna f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi gravi (GFR stmata ta' <30 ml/min/1.73m²) u dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.2). M'hemm esperjenza f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju u l-użu ta' sacubitril/valsartan mhuwiex rakkomandat.

Funzjoni renali li tmur għall-aġġar

L-użu ta' sacubitril/valsartan jista' jiġi assoċjat ma' funzjoni renali mnaqqsa. Ir-riskju jista' jkompli jiżdied permezz ta' deidrazzjoni jew l-użu fl-istess hin ta' aġenti anti-infjammatorji nonsterojdali (NSAIDs) (ara sezzjoni 4.5). It-titrazzjoni 'l isfel għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinjifikanti fil-funzjoni renali.

Iperkalemija

It-trattament m'għandux jinbeda jekk il-livell tal-potassium fis-serum huwa >5.4 mmol/l f'pazjenti adulti u >5.3 mmol/l f'pazjenti pedjatriċi. L-użu ta' sacubitril/valsartan jista' jiġi assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' iperkalemija, għalkemm jista' jkun hemm ukoll ipokalemija (ara sezzjoni 4.8). Il-monitoraġġ tal-potassium fis-serum huwa rakkomandat, speċjalment f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju bħal indeboliment renali, dijabete mellitus jew hypoaldosteronism jew li qeġhdin fuq dieta b'livelli għolja ta' potassium jew fuq antagonisti ta' mineralokortikoidi (ara sezzjoni 4.2). Jekk il-pazjenti jesperjenzaw iperkalemija klinikament sinjifikanti, huma rakkomandati aġġustament ta' prodotti mediċinali konkomitanti, titrazzjoni 'l isfel temporanja jew twaqqif. Jekk il-livell tal-potassium fis-serum ikun >5.4 mmol/l, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif.

Anġjoedima

Ġiet irrapportata anġjoedima f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan. F'każ ta' anġjoedima, sacubitril/valsartan għandu jitwaqqaf minnufih u jiġu pprovduti terapija u monitoraġġ xierqa sakemm is-sinjali u s-sintomi jiġu riżolti b'mod komplut u sostnut. Dan m'għandux jingħata mill-ġdid. F'każijiet ta' anġjoedima kkonfermata, fejn in-nefha tkun limitata għall-wieċ u għax-xufftejn, ġeneralment, il-kundizzjoni tiġi riżolta mingħajr trattament, għalkemm l-antistamini kienu siewja sabiex itaffu s-sintomi.

Anġjoedima assoċjata ma' edima laringali tista' tkun fatali. Fejn ikun hemm involviment tal-ilsien, tal-glottide jew tal-laringi, li x'aktarx jikkawża mblukkar fil-pajp tan-nifs, għandha tingħata terapija xierqa minnufih, eż. soluzzjoni ta' adrenalina 1 mg/1 ml (0.3-0.5 ml) u/jew jittiehdu l-miżuri meħtieġa sabiex jiżguraw pajp tan-nifs miftuħ.

Pazjenti bi storja preċedenti ta' anġjoedima ma' għewx studjati. Minhabba li jista' jkun li dawn ikunu f'riskju ogħla ta' anġjoedima, huwa rakkomandat li tiġi eżerċitata kawtela jekk sacubitril/valsartan jintuża f'dawn il-pazjenti. Sacubitril/valsartan huwa kontraindikata f'pazjenti bi storja magħrufa ta' anġjoedima relatata ma' inibitur ta' ACE jew terapija b'ARB preċedenti jew b'anġjoedima ereditarja jew idjopatika (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti suwed huma aktar suxxettibbli li jiżviluppaw anġjoedima (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi stenozi tal-arterja renali

Sacubitril/valsartan jista' jżid l-urea fid-demem u l-livelli tal-kreatinina fis-serum f'pazjenti bi stenozi bilaterali jew unilaterali fl-arterja renali. Jeħtieġ li tiġi eżerċitata kawtela f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-funzjoni renali.

Pazjenti bi klassifikazzjoni funzjonali IV tal-New York Heart Association (NYHA)

Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jibda jintuża sacubitril/valsartan f'pazjenti bi klassifikazzjoni funzjonali IV tal-NYHA minhabba esperjenza klinika limitata f'din il-popolazzjoni.

Natriuretic peptide tat-tip B (BNP - *B-type natriuretic peptide*)

BNP mhuwiex bijomarkatur adegwat ta' insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan minhabba li huwa sottostrat tan-nepirilysin (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Hemm esperjenza klinika limitata f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (klassifikazzjoni Child-Pugh B) jew b'valuri ta' AST/ALT ta' aktar minn darbtejn l-oghla limitu tal-firxa normali. F'dawn il-pazjenti, l-esponiment jista' jiżdid u s-sigurtà mhux stabbilita. Għalhekk hija rakkomandata kawtela meta jintuża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2 u 5.2). Sacubitril/valsartan huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, ċirrozi biljari jew kolestasi (klassifikazzjoni Child-Pugh Ċ) (ara sezzjoni 4.3).

Disturbi psikjatriċi

Episodji psikjatriċi fosthom allucinazzjonijiet, paranoja u disturbi fl-irqad, f'kuntast ta' episodji psikotiċi, kienu assoċjati mal-użu ta' sacubitril/valsartan. Jekk il-pazjent iġarrab dawn l-episodji, għandu jitqies it-twaqqif għal kollox tat-trattament b'sacubitril/valsartan.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 97 mg/103 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet li jirriżultaw f'kontraindikazzjoni

Inibituri ta' ACE

L-użu konkomitanti ta' sacubitril/valsartan ma' inibituri ta' ACE huwa kontraindikata, billi l-inibizzjoni konkomitanti ta' neprilysin (NEP) u ACE tista' żżid ir-riskju ta' angjoedima. Sacubitril/valsartan m'għandux jinbeda sa 36 siegħa wara li tittiehed l-aħħar doża ta' terapija b'inibitur ta' ACE. It-terapija b'inibitur ta' ACE m'għandhiex tinbeda sa 36 siegħa wara l-aħħar doża ta' sacubitril/valsartan (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Aliskiren

L-użu konkomitanti ta' sacubitril/valsartan ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew f'pazjenti b'indeboliment renali (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3). Il-kombinazzjoni ta' sacubitril/valsartan flimkien ma' inibituri ta' renin diretti bħal aliskiren mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.4). Kombinazzjoni ta' sacubitril/valsartan ma' aliskiren hija potenzjalment assoċjata ma' frekwenza ogħla ta' reazzjonijiet avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni renali (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Interazzjonijiet li jirriżultaw f'użu konkomitanti mhux irrakkomandat

Sacubitril/valsartan fih valsartan u, għalhekk, m'għandux jingħata flimkien ma' prodott mediċinali ieħor li fih ARB (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet li jeħtiegu prekawzjonijiet

Sottostrati ta' OATP1B1 u OATP1B3 eż. statins

Id-dejta *in vitro* tindika li sacubitril jinibixxi t-trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3. Għalhekk, Entresto jista' jżid l-espożizzjoni sistemika ta' sottostrati OATP1B1 u OATP1B3 bħal statini. It-tehid flimkien ta' sacubitril/valsartan żied is-C_{max} ta' atorvastatin u l-metaboliti tiegħu b'sa darbtejn u l-AUC b'sa 1.3 darbiet. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta sacubitril/valsartan jingħata flimkien ma' statini. Ma giet osservata ebda interazzjoni klinikament rilevanti meta simvastatin u Entresto ingħataw flimkien.

Inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil

Iż-żieda ta' doża waħda ta' sildenafil ma' sacubitril/valsartan fi stat fiss f'pazjenti bi pressjoni għolja kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar b'mod sinjifikanti fil-pressjoni tad-demem, meta mqabbla mal-għoti ta' sacubitril/valsartan waħdu. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jinbada sildenafil jew inibitur PDE5 ieħor f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan.

Potassium

L-użu fl-istess hin ta' diuretici li ma jneħħux il-potassium (triamterene, amiloride), antagonisti mineralokortikoidi (eż. spironolactone, eplerenone), supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li jkun fihom il-potassium jew aġenti oħrajn (bħal eparina) jista' jwassal għal żidiet tal-potassium fis-serum u għal żidiet tal-kreatinina fis-serum. Il-monitoraġġ tal-potassium fis-serum huwa rrakkomandat jekk sacubitril/valsartan jingħata flimkien ma' dawn l-aġenti (ara sezzjoni 4.4).

Aġenti anti-infiġammatorji nonsteroidali (NSAIDs - Non-steroidal anti-inflammatory agents), inklużi inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (COX-2)

F'pazjenti anzjani, pazjenti li naqqsu mill-volum (inklużi daww fuq terapija diuretika), jew pazjenti b'funzjoni renali compromessa, l-użu konkomitanti ta' sacubitril/valsartan u NSAIDs jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' funzjoni renali li tmur għall-aġħar. Għalhekk, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali huwa rrakkomandat meta jinbada jew jiġi mmodifikat it-trattament f'pazjenti fuq sacubitril/valsartan li jkunu qed jieħdu l-NSAIDs fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4).

Lithium

Żidiet riversibbli tal-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u tossiċità kienu rrapportati waqt li lithium kien qiegħed jingħata fl-istess hin mal-inibituri ta' ACE jew mal-antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensina II fosthom sacubitril/valsartan. Għaldaqstant, din il-kombinazzjoni mhijiex irrakkomandata. Jekk jintwera li l-kombinazzjoni hija neċessarja, huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-livelli ta' lithium fis-serum. Jekk jintuża wkoll diuretiku, ir-riskju ta' tossiċità b'lithium jaf jiżdied aktar.

Furosemide

L-għoti ta' sacubitril/valsartan flimkien ma' furosemide ma kellu ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' sacubitril/valsartan, iżda naqqas C_{max} u AUC ta' furosemide b'50% u 28%, rispettivament. Filwaqt li ma kien hemm ebda bidla rilevanti fil-volum tal-awrina, it-tneħħija tas-sodju fl-awrina tnaqqset fi żmien 4 sigħat u 24 siegħa wara l-għoti flimkien. Id-doża medja ta' kuljum ta' furosemide ma nbidlitx mil-linja bażi sakemm wasal fi tmiemu l-istudju PARADIGM-HF f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan.

Nitrati eż. nitroglicerina

Ma kien hemm ebda interazzjoni bejn sacubitril/valsartan u nitroglicerina mogħtija minn ġol-vini fir-rigward tat-tnaqqis fil-pressjoni tad-demem. L-għoti flimkien ta' nitroglicerina u sacubitril/valsartan kien assoċjat ma' differenza fit-trattament ta' 5 bpm fir-rata ta' taħbit tal-qalb, imqabbel mal-għoti ta' nitroglicerina weħidha. Jista' jseħħ effett simili fuq il-rata tal-qalb meta sacubitril/valsartan jingħata flimkien ma' nitrati taħt l-ilsien, orali jew transdermali. B'mod ġenerali mhux meħtieġ aġġustament fid-doża.

Trasportaturi ta' OATP u MRP2

Il-metabolita attiva ta' sacubitril (LBQ657) u valsartan huma s-sottostrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 u OAT3; valsartan huwa wkoll sottostrat ta' MRP2. Għalhekk, it-teħid ta' sacubitril/valsartan flimkien ma' inibituri ta' OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (eż. rifampicin, ciclosporin), OAT1 (eż. tenofovir, cidofovir) jew MRP2 (eż. ritonavir) jista' jżid l-espożizzjoni sistemika għal LBQ657 jew valsartan. Kura xierqa għandha tiġi eżerċitata meta tibda jew ittemm trattament konkomitanti bi prodotti mediċinali bħal dawn.

Metformin

L-ghoti ta' sacubitril/valsartan flimkien ma' metformin naqqas C_{max} u AUC ta' metformin bi 23%. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet m'hijiex maghrufa. Għaldaqstant, meta tinbeda t-terapija b'sacubitril/valsartan f'pazjenti li jingħataw metformin, għandu jiġi evalwat l-istatus kliniku tal-pazjent.

Ebda interazzjoni sinjifikanti

Ma giet osservata ebda interazzjoni klinikament sinjifikanti meta sacubitril/valsartan ingħata flimkien ma' digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, amlodipine, omeprazole, carvedilol jew kombinazzjoni ta' levonorgestrel/ethinyl estradiol.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

L-użu ta' sacubitril/valsartan mhux rakkomandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Valsartan

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġeniċità wara esponiment għal inibituri ta' ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m'hemm l-ebda dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'ARBs, jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' prodotti mediċinali. Sakemm terapija kontinwa b'ARB ma tkunx meqjusa essenzjali, pazjenti li qed jippjanaw tqala għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-pressjoni li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, it-trattament b'ARBs għandu jitwaqqaf minnufih u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva. Esponiment għal terapija b'ARBs waqt it-tieni u t-tielet trimestri huwa magħruf li jinduci fetotossiċità fil-bniedem (tnaqis fil-funzjoni tal-kliewi, tnaqqis tal-fluwidu amnjotiku, ossifikazzjoni tal-kranju ittardjata) u tossiċità neonatali (insuffiċjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalimja).

Jekk l-esponiment għall-ARBs seħħ mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rakkomandat ittestjar tal-funzjoni tal-kliewi u l-kranju permezz ta' ultrasound. Trabi li ommijiethom hađu ARBs għandhom jiġu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.3).

Sacubitril

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' sacubitril f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Sacubitril/valsartan

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' sacubitril/valsartan f'nisa tqal. Studji f'animali b'sacubitril/valsartan urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġh

Mhux maghruf jekk sacubitril/valsartan jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Il-komponenti ta' Entresto, sacubitril u valsartan kienu eliminati mill-halib ta' firien li kienu qegħdin iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Minhabba r-riskju potenzjali ta' reazzjonijiet avversi fi trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddgħin min-nisa, dan mhuwiex rakkomandat waqt it-treddiġh. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament b'sacubitril/valsartan waqt it-treddiġh, wara li tiġi kkunsidrata l-importanza ta' Entresto għall-omm.

Fertilità

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' sacubitril/valsartan fuq il-fertilità umana. Ma ntweraw li kien hemm ebda indeboliment ta' fertilità fl-istudji bih li saru fuq firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sacubitril/valsartan għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Meta issuq vetturi jew thaddem magni, għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni li xi kultant jista' jkun hemm sturdament jew għeja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati bl-aktar mod komuni fl-adulti matul trattament b'sacubitril/valsartan kienu pressjoni baxxa (17.6%), iperkalimja (11.6%) u indeboliment tal-kliewi (10.1%) (ara sezzjoni 4.4). Angjoedima kienet irrappurtata f'pazjenti trattati b'sacubitril/valsartan (0.5%) (ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula).

Lista ttabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-Sistema tal-klassifika tal-organi u mbagħad skont il-frekwenza, bl-aktar frekwenti jiġu l-ewwel, billi tintuża l-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi jiġu kklassifikati fl-ordni tal-gravità dejjem tonqos.

Tabella 2 Lista ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Terminu ppreferut	Kategorija tal-frekwenza
Disturbi fid-demm u fis-sistema limfatika	Anemija	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	Ipersensittività	Mhux komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Iperkalemija*	Komuni hafna
	Ipokalemija	Komuni
	Ipoglicemija	Komuni
	Iponatremija	Mhux komuni
Disturbi psikjatriċi	Allucinazzjonijiet**	Rari
	Disturbi fl-irqad	Rari
	Paranoja	Rari hafna
Disturbi fis-sistema nervuza	Sturdament	Komuni
	Ugħiġ ta' ras	Komuni
	Sinkope	Komuni
	Sturdament posturali	Mhux komuni
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Vertiġini	Komuni
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa*	Komuni hafna
	Pressjoni baxxa ortostatika	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Sogħla	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarrea	Komuni
	Dardir	Komuni
	Gastrite	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ħakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Angjoedima*	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Indeboliment tal-kliewi*	Komuni hafna
	Insuffiċjenza renali (insuffiċjenza renali, insuffiċjenza renali akuta)	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja	Komuni
	Astenija	Komuni

*Ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

**Fosthom allucinazzjonijiet awditorji u viżivi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Angjoedima

Angjoedima giet irrapportata f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan. F'PARADIGM-HF, angjoedima giet irrapportata f'0.5% tal-pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan, imqabbla ma' 0.2% tal-pazjenti kkurati b'enalapril. Giet osservata incidenza ogħla ta' angjoedima f'pazjenti suwed ikkurati b'sacubitril/valsartan (2.4%) u b'enalapril (0.5%) (ara sezzjoni 4.4).

Iperkalimja u potassium fis-serum

F'PARADIGM-HF, iperkalimja u koncentrazzjonijiet ta' potassium fis-serum ta' >5.4 mmol/l kienu rrapportati fi 11.6% u 19.7% tal-pazjenti trattati b'sacubitril/valsartan u f'14.0% u 21.1% tal-pazjenti trattati b'enalapril, rispettivament.

Pressjoni tad-dem

F'PARADIGM-HF, pressjoni baxxa u pressjoni sistolika baxxa klinikament rilevanti (<90 mmHg u tnaqqis mil-linja bażi ta' >20 mmHg) ġew irrappurtati fi 17.6% u 4.76% tal-pazjenti trattati b'sacubitril/valsartan meta mqabbel ma' 11.9% u 2.67% tal-pazjenti trattati b'enalapril, rispettivament.

Indeboliment renali

F'PARADIGM-HF, indeboliment renali kien irrappurtat f'10.1% tal-pazjenti trattati b'sacubitril/valsartan u fi 11.5% tal-pazjenti trattati b'enalapril.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju PANORAMA-HF, is-sigurtà ta' sacubitril/valsartan giet evalwata fi studju randomizzat, ikkontrollat b'mod attiv li dam 52 ġimgħa ta' 375 pazjent pedjatriku b'insuffiċjenza tal-qalb (HF – heart failure) ta' età minn xahar sa <18-il sena meta mqabbel ma' enalapril. Il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti pedjatriki ta' età minn xahar sa <18-il sena li rċevew trattament b'sacubitril/valsartan kien simili għal dak osservat f'pazjenti adulti. Id-data tas-sigurtà f'pazjenti ta' età minn xahar sa <sena kienet limitata.

Hemm data dwar is-sigurtà limitata disponibbli f'pazjenti pedjatriki b'indeboliment tal-fwied moderat jew indeboliment tal-kliewi minn moderat għal sever.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hija disponibbli dejta limitata fir-rigward tad-doża eċċessiva fil-bnedmin. Doża waħda ta' sacubitril/valsartan 583 mg sacubitril/617 mg valsartan u doži multipli ta' 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14-il jum) ġew studjati fuq voluntiera adulti f'saħħithom u kienu ttollerati tajjeb.

Il-pressjoni baxxa hija l-aktar sintomu probabbli ta' doża eċċessiva minhabba l-effetti ta' sacubitril/valsartan fir-rigward tat-tnaqqis tal-pressjoni tad-dem. Għandu jiġi pprovdut trattament sintomatiku.

Il-prodott mediċinali mhuwiex probabbli li jittneħħa permezz ta' dijalisi tad-dem minhabba rabta għolja mal-proteini (ara sezzjoni 5.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin; imblukkaturi tar-riċettur (ARBs) ta' angiotensin II, kombinazzjonijiet ohra, Kodiċi ATC: C09DX04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sacubitril/valsartan juri l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' inibitur ta' neprilysin tar-riċettur tal-angjotensina billi jinibixxi n-neprilysin b'mod simultanju (endopeptidase newtrali; NEP) permezz ta' LBQ657, il-metabolita attiva tal-promediċina sacubitril, u billi jimblokka r-riċettur tal-angjotensina II tat-tip 1 (AT1) permezz ta' valsartan. Il-benefiċċji kardjovaskulari kumplimentarji ta' sacubitril/valsartan f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb huma attribwiti għat-titjib tal-peptidi li huma ddegradati permezz ta' neprilysin, bħal peptidi natrijuretiċi (NP), permezz ta' LBQ657 u l-inibizzjoni simultanja tal-effetti tal-angjotensina II permezz ta' valsartan. L-NPs jeżerċitaw l-effetti tagħhom billi jattivaw ir-riċetturi akkoppjati minn guanylyl cyclase marbuta b'membrana, li jirriżultaw f'konċentrazzjonijiet akbar tat-tieni monofosfat gwanożina ċikliku (cGMP) messagġier, li jistgħu jirriżultaw f'vażodilazzjoni, in-natrijureżi u d-dijureżi, żieda fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari u l-fluss tad-demem renali, inibizzjoni tar-rilaxx tar-renin u tal-aldosterone, tnaqqis tal-attività simpatetika u l-effetti anti-ipertrofiċi u anti-fibrotiċi.

Valsartan jinibixxi l-effetti renali u kardjovaskulari detrimental tal-angjotensina II billi jimblokka b'mod selettiv ir-riċettur AT1, kif ukoll jinibixxi r-rilaxx tal-aldosterone dipendenti fuq l-angjotensina II. Dan jipprevjeni attivazzjoni kontinwa tas-sistema renin-angjotensina-aldosterone li tirriżulta f'vażokostrizzjoni, sodju renali u żamma ta' fluwidi, attivazzjoni ta' tkabbir u proliferazzjoni ċellulari u rimudellar kardjovaskulari maladattiv sussegwenti.

Effetti farmakodinamiċi

L-effetti farmakodinamiċi ta' sacubitril/valsartan ġew evalwati wara l-ġhoti ta' doża waħda u doži multipli f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, u huma konsistenti mal-inibizzjoni tan-neprilysin simultanja u l-imblokk tal-RAAS. Fi studju kkontrollat bil-valsartan mifruż fuq 7 ijiem f'pazjenti bi frazzjoni mnaqqsa ta' tfigħ 'il barra (HFrEF), l-ġhoti ta' sacubitril/valsartan irriżultaw f'żieda inizjali f'natrijureżi, żieda fl-awrina cGMP u livelli mnaqqsa fil-plażma ta' mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) u N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP), meta mqabbel ma' valsartan. Fi studju mifruż fuq 21 jum f'pazjenti b'HFrEF, sacubitril/valsartan żied b'mod sinjifikanti l-awrina ANP u cGMP u l-plażma cGMP, filwaqt li naqqas il-plażma NT-proBNP, l-aldosterone u l-endothelin-1, meta mqabbel mal-linja bażi. Ir-riċettur AT1 kien imblukkat ukoll kif muri miż-żieda fl-attività tar-renin fil-plażma u l-konċentrazzjonijiet tar-renin fil-plażma. Fl-istudju PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan naqqas il-plażma NT-proBNP u żied il-plażma BNP u l-awrina cGMP, meta mqabbel ma' enalapril. Fl-istudju PANORAMA-HF, kien osservat tnaqqis fi NT-proBNP f'gimġhat 4 u 12 għal sacubitril/valsartan (40.2% u 49.8%) u enalapril (18.0% u 44.9%) mqabbel mal-linja bażi. Il-livelli ta' NT-proBNP komplew jonqsu tul il-perjodu tal-istudju bi tnaqqis ta' 65.1% għal sacubitril/valsartan u 61.6% għal enalapril f'gimġha 52 imqabbel mal-linja bażi. BNP mhuwiex bijomarkatur adegwat ta' insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan minhabba li BNP huwa sottostrat tan-neprilysin (ara sezzjoni 4.4). NT-proBNP mhuwiex sottostrat tan-neprilysin u, għalhekk, huwa bijomarkatur aktar adegwat.

Fi studju kliniku QTc imwettaq bir-reqqa f'individwi maskili f'saħħithom, doži waħdiet ta' sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan u 583 mg sacubitril/617 mg valsartan ma kellhom ebda effett fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka.

In-neprilysin huwa waħda minn bosta enzimi involuti fit-tneħħija tal-amilojde- β ($A\beta$) mill-moħħ u mill-fluwidu ċerebrospinali (CSF). L-ġhoti ta' sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan darba kuljum għal ġimghatejn lil individwi f'saħħithom kien assoċjat ma' zieda fis-CSF $A\beta_{1-38}$ meta mqabbel mal-plaċebo; ma kien hemm ebda bidla fil-konċentrazzjonijiet tas-CSF $A\beta_{1-40}$ u 1-42. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3).

Effikaċja klinika u sigurtà

Il qawwiet ta' 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg u 97 mg/103 mg f'xi publikazzjonijiet saret referenza għalihom bħala 50, 100 jew 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, l-istudju pivotali f'fażi 3, kien studju double-blind, randomizzat u multinazzjonali ta' 8 442 pazjent li qabbel -sacubitril/valsartan ma' enalapril, it-tnejn mogħtija lil pazjenti adulti b'insuffiċjenza kronika tal-qalb, NYHA tal-kategorija II-IV u frazzjoni mnaqqsa ta' tfigħ 'il barra (frazzjoni ventrikulari tax-xellug ta' tfigħ 'il barra [LVEF] $\leq 40\%$, aktar tard emendata għal $\leq 35\%$) minbarra terapija oħra għal insuffiċjenza tal-qalb. Il-punt aħħari primarju kien l-aggregat ta' mewta kardjovaskulari (CV) jew l-ospitalizzazzjoni għal insuffiċjenza tal-qalb (HF). Il-pazjenti b'SBP < 100 mmHg, indeboliment tal-kliewi gravi (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) u indeboliment tal-fwied gravi ġew esklużi fl-iskrinjar u, għalhekk, ma ġewx studjati b'mod prospettiv.

Qabel il-parteeċipazzjoni fl-istudju, il-pazjenti kienu kkurati tajjeb bi standard ta' terapija ta' kura, inklużi inibituri ta' ACE/ARBs ($> 99\%$), imblokkaturi tar-riċetturi beta (94%), antagonist mineralokortikoidi (58%) u diuretici (82%). It-tul medju tas-segwitu kien ta' 27 xahar u l-pazjenti damu jiġu kkurati sa 4.3 snin wara.

Il-pazjenti ntalbu jwaqqfu t-terapija eżistenti tagħhom b'inibitur ta' ACE jew ARB u jidhlu f'perjodu inizjali single-blind sekwenzjali, li matulu rċewew trattament b'enalapril 10 mg darbtejn kuljum, segwit minn trattament single-blind b'sacubitril/valsartan 100 mg darbtejn kuljum, li jizdied għal 200 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.8 għal twaqqif matul dan il-perjodu). Imbagħad huma ġew randomizzati fil-perjodu double-blind tal-istudju, li matulu rċewew sacubitril/valsartan 200 mg jew enalapril 10 mg darbtejn kuljum [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

L-età medja tal-popolazzjoni studjata kienet ta' 64 sena u 19% kellhom 75 sena jew aktar. Fir-randomizzazzjoni, 70% tal-pazjenti kienu NYHA tal-kategorija II, 24% kienu tal-kategorija III u 0.7% kienu tal-kategorija IV. L-LVEF medja kienet ta' 29% u kien hemm 963 (11.4%) pazjent b'LVEF fil-linja bażi $> 35\%$ u $\leq 40\%$.

Fil-grupp ta' sacubitril/valsartan, 76% tal-pazjenti baqgħu jieħdu d-doża fil-mira ta' 200 mg darbtejn kuljum fi tmiem l-istudju (doża medja ta' kuljum ta' 375 mg). Fil-grupp ta' enalapril, 75% tal-pazjenti baqgħu jieħdu d-doża fil-mira ta' 10 mg darbtejn kuljum fi tmiem l-istudju (doża medja ta' kuljum ta' 18.9 mg).

Sacubitril/valsartan kien superjuri għal enalapril, billi naqqas ir-riskju ta' mewt kardjovaskulari jew l-ospitalizzazzjonijiet ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb għal 21.8% meta mqabbel ma' 26.5% għall-pazjenti kkurati b'enalapril. It-tnaqqis tar-riskju assolut kien ta' 4.7% għall-aggregat tal-mewt CV jew tal-ospitalizzazzjoni ta' pazjenti b'HF, 3.1% għall-mewt CV waħdu u 2.8% għall-ewwel ospitalizzazzjoni ta' pazjenti b'HF wehidha. It-tnaqqis tar-riskju relattiv kien ta' 20% versus enalapril (ara Tabella 3). Dan l-effett kien osservat minn kmieni u kien sostnut matul iż-żmien li dam għaddej l-istudju (ara Figura 1). Iż-żewġ komponenti kkontribwixxew għat-tnaqqis tar-riskju assolut. L-imwiet għall-għarrieda kienu jammontaw għal 45% tal-imwiet kardjovaskulari u tnaqqsu b'20% fil-pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan, meta mqabbla mal-pazjenti kkurati b'enalapril (proporzjoni ta' periklu [HR – hazard ratio] 0.80, p=0.0082). Il-ħsara fil-pompa kienet tammonta għal 26% tal-imwiet kardjovaskulari u tnaqqset b'21% fil-pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan, meta mqabbla mal-pazjenti kkurati b'enalapril (HR 0.79, p=0.0338).

Dan it-tnaqqis tar-riskju kien osservat konsistentement fis-sottogruppi, inklużi: is-sess, l-età, ir-razza, il-ġeografija, il-kategorija ta' NYHA (II/III), il-frazzjoni ta' tfigh 'il barra, il-funzjoni tal-kliwi, l-istorja tad-dijabete jew il-pressjoni għolja, it-terapija preċedenti għal insuffiċjenza tal-qalb u l-fibrillazzjoni atriġjali.

Sacubitril/valsartan tejjeb is-sopravivenza bi tnaqqis sinjifikanti fil-mortalità minn kull kawża ta' 2.8% (sacubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19.8%). It-tnaqqis tar-riskju relattiv kien ta' 16% meta mqabbel ma' enalapril (ara Tabella 3).

Tabella 3 L-effett tat-trattament għall-punt aħhari kompost primarju, il-komponenti tiegħu u l-mortalità minn kull kawża fuq perjodu ta' segwitu medju ta' 27 xahar

	Sacubitril/ valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Proporzjon ta' periklu (95% CI)	Tnaqqis tar-riskju relattiv	valur p ***
Punt aħhari kompost primarju ta' mewt CV u ospitalizzazzjonijiet ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb *	914 (21.83)	1 117 (26.52)	0.80 (0.73, 0.87)	20%	0.0000002
Komponenti individwali tal-punt aħhari kompost primarju					
Mewt CV**	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71, 0.89)	20%	0.00004
L-ewwel ospitalizzazzjoni ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71, 0.89)	21%	0.00004
Punt aħhari sekondarju					
Mortalità minn kull kawża	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76, 0.93)	16%	0.0005

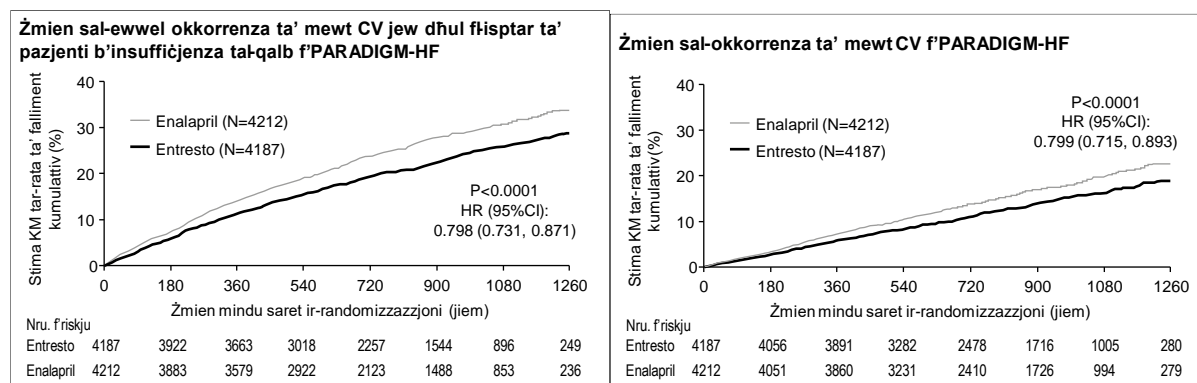
*Il-punt aħhari primarju kien definit b'ħala ż-żmien sal-ewwel avveniment ta' mewt CV jew ospitalizzazzjoni għall-pazjenti b'HF.

**Mewt CV tinkludi l-pazjenti kollha li mietu sad-data limitu, irrispettivament mill-ospitalizzazzjoni preċedenti.

***Valur p b'naħa waħda

[#] Sett ta' analiżi shiħa

Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier għall-punt aħhari kompost primarju u għall-komponent ta' mewt CV



TITRAZZJONI

TITRAZZJONI kien studju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà mifruq fuq 12-il ġimġha f' 538 pazjent b'insuffiċjenza kronika tal-qalb (NYHA tal-kategorija II–IV) u disfunzjoni sistolika (frazzjoni ventrikulari tax-xellug ta' tfigh 'il barra $\leq 35\%$) naivi għat-terapija b'inibitur ta' ACE jew ARB jew fuq doži li jvarjaw ta' inibituri ta' ACE jew ARBs qabel id-dhul fl-istudju. Il-pazjenti rċevew doża tal-bidu ta' sacubitril/valsartan ta' 50 mg darbtejn kuljum u kienu titrati 'l fuq għal 100 mg darbtejn kuljum, imbagħad għad-doża fil-mira ta' 200 mg darbtejn kuljum, b'reġimen ta' 3 ġimġhat jew ta' 6 ġimġhat.

Aktar pazjenti li kienu naivi għat-terapija preċedenti b'inibitur ta' ACE jew ARB jew fuq terapija b'doża baxxa (ekwivalenti għal < 10 mg enalapril/jum) setgħu jilhq u jzommu d-doża ta' sacubitril/valsartan 200 mg meta kienu titrati 'l fuq għal 6 ġimġhat (84.8%) versus 3 ġimġhat (73.6%). B'mod ġenerali, 76% tal-pazjenti laħqu u żammew id-doża fil-mira ta' sacubitril/valsartan 200 mg darbtejn kuljum mingħajr ebda interruzzjoni tad-doża jew titrazzjoni 'l isfel fuq medda ta' 12-il ġimġha.

Popolazzjoni pedjatrika

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, studju ta' fażi 3, kien studju multinazzjonali, randomizzat u double-blind li qabbel sacubitril/valsartan u enalapril fi 375 pazjent pedjatriku ta' età minn xahar sa < 18 -il sena b'insuffiċjenza tal-qalb minhabba disfunzjoni sistolika fil-ventrikulu tax-xellug (LVEF ta' $\leq 45\%$ jew tqassir frazzjonali ta' $\leq 22.5\%$). L-għan primarju kien li jiġi ddeterminat jekk sacubitril/valsartan kienx superjuri għal enalapril f'pazjenti pedjatriki b'HF tul perjodu ta' trattament ta' 52 ġimġha fuq il-baži ta' punt aħhari ta' klassifikazzjoni globali. Il-punt aħhari primarju ta' klassifikazzjoni globali kien derivati permezz tal-klassifikazzjoni tal-pazjenti (eżitu minn l-aġar għall-aħjar) fuq il-baži ta' avvenimenti kliniċi bħal mewt, bidu ta' appoġġ tal-ħajja mekkaniku, tqegħid fuq il-lista għal trapjant tal-qalb urġenti, aggravament tas-sintomi ta' HF, kejl tal-kapaċità funzjonali (punteġġi NYHA/ROSS), u s-sintomi ta' HF irrapportati mill-pazjent (Skala tal-Impressjoni Globali tal-Pazjent [PGIS - *Patient Global Impression Scale*]). Pazjenti b'ventrikuli tal-lemin sistemiki jew ventrikuli waħdanija u pazjenti b'kardjomijopatija restrittiva jew ipertrofika kienu esklużi mill-istudju. Id-doża ta' manteniment fil-mira ta' sacubitril/valsartan kienet ta' 2.3 mg/kg darbtejn kuljum f'pazjenti pedjatriki ta' età minn xahar sa < 3.1 mg/kg darbtejn kuljum f'pazjenti ta' età minn sena sa < 18 -il sena b'doża massima ta' 200 mg darbtejn kuljum. Id-doża ta' manteniment fil-mira ta' enalapril kienet ta' 0.15 mg/kg darbtejn kuljum f'pazjenti pedjatriki ta' età minn xahar sa < 0.2 mg/kg darbtejn kuljum f'pazjenti ta' età minn sena sa < 18 -il sena b'doża massima ta' 10 mg darbtejn kuljum.

Fl-istudju, 9 pazjenti kienu f'età minn xahar sa < 6 snin, 61 pazjent kienu f'età minn sena sa < 6 snin, 85 pazjent kienu f'età minn sentejn sa < 6 snin u 220 pazjent kienu f'età minn 6 snin sa < 18 -il sena. Fil-linja baži, 15.7% tal-pazjenti kienu fil-klassi I tal-NYHA/ROSS, 69.3% kienu fil-klassi II, 14.4% kienu fil-klassi III u 0.5% kienu fil-klassi IV. Il-LVEF kienet ta' 32%. Il-kawżi sottostanti l-aktar komuni tal-insuffiċjenza tal-qalb kienu relatati ma' kardjomijopatija (63.5%). Qabel il-partecipazzjoni fl-istudju, il-pazjenti kienu ttrattati l-aktar komunement b'inibituri ta' ACE/ARBs (93%), beta-blockers (70%), antagonisti ta' aldosterone (70%), u dijuretiċi (84%).

Il-Mann-Whitney Odds tal-punt aħhari primarju ta' klassifikazzjoni globali kien ta' 0.907 (95% CI 0.72, 1.14), numerikament favur ta' sacubitril/valsartan (ara Tabella 4). Sacubitril/valsartan u enalapril urew titjib klinikament rilevanti komparabbli fil-punti aħharin sekondarji tal-bidla fil-klassi ta' NYHA/ROSS u fil-punteġġ PGIS imqabbel mal-linja baži. F'ġimġha 52, il-bidliet fil-klassi funzjonali ta' NYHA/ROSS mil-linja baži kienu: imtejba f'37.7% u 34.0%; mhux mibdula f'50.6% u 56.6%; aġar fi 11.7% u 9.4% tal-pazjenti għal sacubitril/valsartan u enalapril rispettivament. B'mod simili, il-bidliet fil-punteġġ PGIS mil-linja baži kienu: imtejba f'35.5% u 34.8%; mhux mibdula fi 48.0% u 47.5%; aġar f'16.5% u 17.7% tal-pazjenti għal sacubitril/valsartan u enalapril rispettivament. NT-proBNP kien sostanzjalment inqas mil-linja baži fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-kobor tat-tnaqqis ta' NT-proBNP b'Entresto kien simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'insuffiċjenza tal-qalb f'PARADIGM-HF. Minhabba l-eżiti mtejba ta' sacubitril/valsartan u t-tnaqqis ta' NT-proBNP f'PARADIGM-HF, it-tnaqqis f'NT-proBNP flimkien mat-titjib sintomatiku u funzjonali mil-linja baži osservati f'PANORAMA-HF kienu meqjusa bħala baži raġonevoli biex jiġi konkluz li kien hemm

benefiċċji kliniċi f'pazjenti pedjatriċi b'insuffiċjenza tal-qalb. Kien hemm ftit wisq pazjenti ta' età inqas minn sena biex tiġi evalwata l-effikaċja ta' sacubitril/valsartan f'dan il-grupp ta' età.

Tabella 4 Effett tat-trattament għall-punt aħhari primarju ta' klassifikazzjoni globali f'PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Effett tat-trattament
Punt aħhari primarju ta' klassifikazzjoni globali	Probabbiltà ta' riżultat favorevoli (%) [*]	Probabbiltà ta' riżultat favorevoli (%) [*]	Probabbiltajiet ^{**} (95% CI)
	52.4	47.6	0.907 (0.72, 1.14)

^{*}Il-probabbiltà ta' riżultat favorevoli jew il-probabbiltà ta' Mann-Whitney (MWP) għat-trattament mogħti kienet stmata abbażi tal-percentwal ta' rebh f'paraguni f'pari ta' puntegg ta' rank globali bejn pazjenti ttrattati b'sacubitril/valsartan kontra pazjenti ttrattati b'enalapril (kull puntegg oghla jgħodd bhala rebha waħda u kull puntegg ugwali bhala nofs rebha).

^{**}Il-Mann-Whitney Odds kien ikkalkulat bhala l-MWP stmat għal enalapril diviż bl-MWP stmat għal sacubitril/valsartan, bi probabbiltajiet ta' <1 favur ta' sacubitril/valsartan u >1 favur ta' enalapril.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-valsartan li hemm f'sacubitril/valsartan huwa aktar bijodisponibbli mill-valsartan f'formulazzjonijiet ta' pilloli kummerċjalizzati oħrajn; 26 mg, 51 mg u 103 mg ta' valsartan f'sacubitril/valsartan huwa ekwivalenti għal 40 mg, 80 mg u 160 mg ta' valsartan f'formulazzjonijiet ta' pilloli kummerċjalizzati oħrajn, rispettivament.

Popolazzjoni adulta

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, sacubitril/valsartan jiddissoċja f'valsartan u l-promediċina sacubitril. Sacubitril ikompli jiġi metabolizzat fil-metabolita attiva LBQ657. Dawn jilħqu l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma f'sagħtejn, siegħa u sagħtejn, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà orali assoluta ta' sacubitril u valsartan hija stmata li hija ta' aktar minn 60% u 23%, rispettivament.

Wara dożaġġ darbtejn kuljum ta' sacubitril/valsartan, il-livelli fi stat stabbli ta' sacubitril, LBQ657 u valsartan jintlahqu fi tlett ijiem. Fi stat stabbli, sacubitril u valsartan ma jakkumulawx b'mod sinjifikanti, filwaqt li LBQ657 jakkumula b'1.6 darbiet. L-għoti mal-ikel m'għandu l-ebda impatt klinikament sinjifikanti fuq l-espożizzjonijiet sistemiċi ta' sacubitril, LBQ657 u valsartan. sacubitril/valsartan jista' jingħata mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Distribuzzjoni

Sacubitril, LBQ657 u valsartan huma marbutin ħafna mal-proteini fil-plażma (94-97%). Abbażi tal-paragun tal-espożizzjonijiet fil-plażma u fis-CSF, LBQ657 jaqsam il-barriera ematoenċefalika sa ċertu punt limitat (0.28%). Il-volum medju ta' distribuzzjoni evidenti ta' valsartan u sacubitril kien minn 75 litru sa 103 litri, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Sacubitril huwa faċilment konvertit għal LBQ657 permezz ta' carboxylesterases 1b u 1c; LBQ657 ma jkomplix jiġi metabolizzat sa punt sinjifikanti. Valsartan huwa metabolizzat minimament, hekk kif 20% biss tad-doża tiġi rkuprata bhala metaboliti. Ġiet identifikata metabolita ta' hydroxyl ta' valsartan fi plażma f'konċentrazzjonijiet baxxi (<10%).

Minħabba li l-metaboliżmu medjat b'enzima CYP450 ta' sacubitril u valsartan huwa minimu, l-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jhallu impatt fuq l-enzimi CYP450 mhux mistenni li jhalli impatt fuq il-farmakokinetiċi.

Waqf studji *in vitro* dwar il-metaboliżmu ntwera li l-probabbiltà ta' interazzjonijiet bejn medicina u oħra abbaži ta' CYP450 hija baxxa ġaladarba l-metaboliżmu ta' sacubitril/valsartan permezz tal-enzimi ta' CYP450 huwa limitat. Sacubitril/valsartan ma jqanqalx jew ma jinibixxix l-enzimi ta' CYP450.

Eliminazzjoni

Wara għoti mill-ħalq, 52-68% ta' sacubitril (primarjament bħala LBQ657) u ~13% ta' valsartan u l-metaboliti tiegħu jitnehhew fl-awrina; 37-48% ta' sacubitril (primarjament bħala LBQ657) u 86% ta' valsartan u l-metaboliti tiegħu jitnehhew fl-ippurgar.

Sacubitril, LBQ657 u valsartan jiġu eliminati mill-plażma b'nofs ħajja medja ta' eliminazzjoni ($T_{1/2}$) ta' madwar 1.43 siegħa, 11.48 siegħa u 9.90 siegħa, rispettivament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' sacubitril, LBQ657 u valsartan kienu approssivament lineari fuq medda tad-doża ta' sacubitril/valsartan ta' 24 mg sacubitril/26 mg valsartan sa 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-espożizzjoni għal LBQ657 u l-espożizzjoni għal valsartan huma miżjuda f'individwi ta' '1 fuq minn 65 sena bi 42% u 30%, rispettivament, imqabbla ma' individwi iżgħar.

Indeboliment tal-kliewi

Ġiet osservata korrelazzjoni bejn il-funzjoni renali u l-espożizzjoni sistemika għal LBQ657 f'pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif sa gravi L-esponiment għal LBQ657 f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ($30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u sever ($15 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) kien 1.4 darbiet u 2.2 darbiet oġhla meta mqabbel ma' pazjenti b'indeboliment renali ħafif ($60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), l-akbar grupp ta' pazjenti rreġistrati f'PARADIGM-HF. L-esponiment għal valsartan kien simili f'pazjenti b'indeboliment renali moderat u sever meta mqabbel ma' pazjenti b'indeboliment renali ħafif. Ma twettaq ebda studju f'pazjenti li għaddejjin minn dijaliżi. Madankollu, LBQ657 u valsartan huma marbuta ħafna mal-proteini fil-plażma u, għalhekk, mhux probabbli li dawn jitnehhew b'mod effettiv permezz ta' dijaliżi.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat, l-espożizzjonijiet ta' sacubitril żdiedu b'1.5- u 3.4 darbiet, ta' LBQ657 żdiedu b'1.5- u 1.9 darbiet u ta' valsartan żdiedu b'1.2 u 2.1 darbiet, rispettivament, imqabbla ma' daww f'individwi f'saħħithom. Madankollu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat, l-espożizzjonijiet tal-koncentrazzjonijiet ħielsa ta' LBQ657 żdiedu b'1.47 u 3.08 darbiet, rispettivament, u l-espożizzjonijiet tal-koncentrazzjonijiet ħielsa ta' valsartan żdiedu b'1.09 darbiet u 2.20 darba, rispettivament, imqabbla ma' daww f'individwi f'saħħithom. sacubitril/valsartan ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi, ċirrozi tal-marrara jew kolestaži (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

L-effett tas-sess

Il-farmakokinetiċi ta' sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 u valsartan) huma simili bejn individwi maskili u femminili.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' sacubitril/valsartan kienet evalwata f'pazjenti pedjatriċi b'insuffiċjenza tal-qalb ta' età minn xahar sa <sena u minn sena sa <18-il sena u indikat li l-profil farmakokinetiku ta' sacubitril/valsartan f'pazjenti pedjatriċi u adulti huwa simili.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku (inklużi studji b'komponenti ta' sacubitril u valsartan u/jew sacubitril/valsartan) ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u l-fertilità, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Il-fertilità, ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp

It-trattament b'sacubitril/valsartan matul l-organogenezi rriżulta f'żieda fil-letalità embrijufetali fil-firien f'doži ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/jum (≤ 0.72 darba mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem [MRHD] fuq il-baži tal-AUC) u fil-fniek f'doži ≥ 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/jum (2 darbjet u 0.03 darbjet mid-MRHD fuq il-baži tal-AUC ta' valsartan u LBQ657, rispettivament). Huwa teratoġeniku bbażat fuq inċidenza baxxa ta' idroċefalija tal-fetu, assoċjata ma' doži tossiċi għall-omm, li kienet osservata fil-fniek f'doża ta' sacubitril/valsartan ta' ≥ 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/jum. Anormalitajiet kardjovaskulari (il-biċċa l-kbira kardjomegalija) kienu osservati fil-feti tal-fniek b'doża mhux tossika għall-omm (1.46 mg sacubitril/1.54 mg valsartan/kg/jum). Żieda żgħira f'żewġ varjazzjonijiet skeletriċi tal-fetu (sternebra sfurmata, ossifikazzjoni bilaterali tal-isternebra) kienet osservata fil-fniek b'doża ta' sacubitril/valsartan ta' 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/jum. L-effetti embrijufetali avversi ta' sacubitril/valsartan huma attribwiti għall-attività tal-antagonist tar-riċettur tal-aṅġjotensina (ara sezzjoni 4.6).

It-trattament b'Sacubitril matul l-organogenezi rriżulta f'letalità embrijufetali u tossiċità embrijufetali (tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu u malformazzjonijiet skeletali) fil-fniek f'doži assoċjati mat-tossiċità materna (500 mg/kg/jum; 5.7 darbjet aktar mill-MRHD abbaži ta' LBQ657 AUC). Ittardjar ġeneralizzat ħafif fl-ossifikazzjoni kien osservat b'doži ta' > 50 mg/kg/jum. Din is-sejba mhux ikkunsidrata negattiva. Ma ġiet osservata ebda evidenza ta' tossiċità embrijufetali jew teratoġenicità f'firien ikkurati b'sacubitril. Il-livell bla effett ħażin osservat (NOAEL) embrijufetali għal sacubitril kien mill-inqas 750 mg/kg/jum fil-firien u 200 mg/kg/jum fil-fniek (2.2 darbjet aktar mill-MRHD abbaži ta' LBQ657 AUC).

L-istudji tal-iżvilupp prenatali u postnatali fil-firien, li twettqu b'sacubitril f'doži għoljin sa 750 mg/kg/jum (2.2 darbjet aktar mill-MRHD fuq il-baži tal-AUC) u b'valsartan f'doži sa 600 mg/kg/jum (0.86 darba mill-MRHD fuq il-baži tal-AUC), jindikaw li t-trattament b'sacubitril/valsartan matul l-organogenezi, il-ġestazzjoni u t-treddiġh jista' jaffettwa l-iżvilupp u s-sopravivenza tal-frieħ.

Sejbiet oħrajn ta' qabel l-użu kliniku

Sacubitril/valsartan

L-effetti ta' sacubitril/valsartan fuq il-koncentrazzjonijiet tal-amilojde- β fis-CSF u t-tessut tal-moħħ kienu evalwati f'xadini cynomolgus żgħar (fl-età ta' 2-4 snin) ikkurati b'sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/jum) għal ġimgħatejn. F'dan l-istudju, it-tneħħija tas-CSF A β fix-xadini cynomolgus naqset, billi żied il-livelli A β 1-40, 1-42 u 1-38 tas-CSF; ma kien hemm ebda żieda korrispondenti fil-livelli A β fil-moħħ. Ma ġewx osservati żidiet fis-CSF A β 1-40 u 1-42 fi studju fuq voluntiera umani f'saħħithom mifruq fuq ġimgħatejn (ara sezzjoni 5.1). Barra minn hekk, fi studju tat-tossiċità li sar fuq xadini cynomolgus ikkurati b'sacubitril/valsartan f'doża ta' 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/jum għal 39 ġimgħa, ma kien hemm ebda evidenza għall-preżenza ta' plakek amilojde fil-moħħ. Il-kontenut ta' amilojde, madankollu, ma tkejjilx b'mod kwantitattiv f'dan l-istudju.

Sacubitril

F'firien żgħar ikkurati b'sacubitril (minn 7 ijiem sa 70 jum wara t-twelid), kien hemm tnaqqis fl-iżvilupp tal-massa tal-għadam u fl-elongazzjoni tal-għadam b'rabta mal-età f'madwar darbtejn l-esponiment AUC għall-metabolit attiv ta' sacubitril, LBQ657, ibbażat fuq id-doża klinika pedjatrika ta' sacubitril/valsartan ta' 3.1 mg/kg darbtejn kuljum. Il-mekkanizmu għal dawn is-sejbiet fil-firien żgħar, u bħala konsegwenza r-rilevanza għall-popolazzjoni pedjatrika tal-bniedem, mhux magħrufa.

Studju dwar firien adulti wera biss effett inibitorju temporanju minimu fuq id-densità minerali tal-ghadam iżda mhux fuq kwalunkwe parametru ieħor rilevanti għat-tkabbir tal-ghadam, li jissuġġerixxi li ma hemm ebda effett rilevanti ta' sacubitril fuq l-ghadam f'popolazzjonijiet ta' pazjenti adulti taħt kundizzjonijiet normali. Madankollu, ma tistax tiġi eskluża interferenza temporanja ħafifa ta' sacubitril mal-faži bikrija ta' fejqa ta' ksur fl-adulti. Tagħrif kliniku f'pazjenti pedjatriċi (l-istudju PANORAMA-HF) ma wera l-ebda evidenza li sacubitril/valsartan għandu impatt fuq il-piż tal-ġisem, it-tul, iċ-ċirkomferenza tar-ras u r-rata ta' ksur. Id-densità tal-ghadam ma gietx imkejla f'dan l-istudju. Madankollu, *data* pedjatrika fit-tul dwar it-tkabbir (ghadam) u r-rati ta' ksur mhijiex disponibbli.

Valsartan

F'firien żgħar ikkurati b'valsartan (minn 7 ijiem sa 70 jum wara t-twelid), dozi baxxi daqs 1 mg/kg/jum iproduċew bidliet persistenti u irriversibbli fil-kliewi li jikkonsistu f'nefropatija tubulari (xi drabi akkumpanjata minn nekrozi epiteljali tubulari) u twessigh tal-pelvi. Dawn il-bidliet fil-kliewi jirrapprezentaw effett farmakoloġiku esagerat mistenni ta' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu l-angiotensina u mblukkaturi tat-tip 1 tal-angiotensina II; tali effetti jiġu osservati jekk il-firien jiġu kkurati matul l-ewwel 13-il jum tal-ħajja. Dan il-perjodu jikkoinċidi mas-36 ġimgħa ta' ġestazzjoni fil-bnedmin, li xi drabi jiġu estiżi sa 44 ġimgħa wara l-konċepiment fil-bnedmin. Il-maturazzjoni funzjonali tal-kliewi hija proċess li jibqa' għaddej fl-ewwel sena ta' ħajja fil-bnedmin. Bħala konsegwenza, ir-rilevanza klinika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom età ta' inqas minn sena ma tistax tiġi eskluża, filwaqt li t-tagħrif ta' qabel l-użu kliniku ma jindika l-ebda tħassib għas-sigurtà għal pazjenti pedjatriċi li għandhom iktar minn sena.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa
Crospovidone, tat-tip A
Magnesium stearate
Talc
Silica colloidal anhydrous

Il-kisja b'rita

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose, sostituzzjoni tat-tip 2910 (3 mPa·s)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (4000)
Talc
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide iswed (E172)

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose, sostituzzjoni tat-tip 2910 (3 mPa·s)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (4000)
Talc
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita
Hypromellose, sostituzzjoni tat-tip 2910 (3 mPa·s)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (4000)
Talc
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide iswed (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jirrikjedi ebda kundizzjoni speċjali għat-temperatura tal-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PVDC.

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakkett: 14, 20, 28, 56 jew 196 pillola miksija b'rita u pakketti b'ħafna li fihom 196 (7 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita.

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakkett: 14, 20, 28, 56, 168 jew 196 pillola miksija b'rita u pakketti b'ħafna li fihom 168 (3 pakketti ta' 56) jew 196 (7 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita.

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakkett: 14, 20, 28, 56, 168 jew 196 pillola miksija b'rita u pakketti b'ħafna li fihom 168 (3 pakketti ta' 56) jew 196 (7 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita

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

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita

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

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Novembru 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 25 Ġunju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 6 mg/6 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu
Entresto 15 mg/16 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Entresto 6 mg/6 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu

Kull kapsula fiha erba' granijiet ekwivalenti għal 6.1 mg sacubitril u 6.4 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju sacubitril valsartan).

Entresto 15 mg/16 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu

Kull kapsula fiha għaxar granijiet miksija b'rita ekwivalenti għal 15.18 mg sacubitril u 16.07 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju sacubitril valsartan).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet f'kapsuli biex jinfethu (granijiet f'kapsuli)

Il-granijiet huma ta' lewn abjad għal kemxejn isfar u tondi, ta' għamla mzaqqa u b' dijametru ta' madwar 2 mm. Dawn huma pprovduti f'kapsula iebsa li tista' tinfetaħ qabel l-għoti.

Entresto 6 mg/6 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu

Il-kapsula tikkonsisti minn għatu ta' lewn abjad, immarkat b'"04" bl-aħmar u korp trasparenti, immarkat b'"NVR" bl-aħmar. Hemm vlegġa stampata fuq kemm il-korp kif ukoll l-għatu.

Entresto 15 mg/16 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu

Il-kapsula tikkonsisti minn għatu ta' lewn isfar, immarkat b'"10" bl-aħmar u korp trasparenti, immarkat b'"NVR" bl-aħmar. Hemm vlegġa stampata fuq kemm il-korp kif ukoll l-għatu.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Insuffiċjenza tal-qalb fit-tfal

Entresto huwa indikat fit-tfal u l-adolessenti ta' età ta' sena jew ikbar għall-trattament ta' insuffiċjenza sintomatika kronika tal-qalb b' disfunzjoni sistolika fil-ventrikulu tax-xellug (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

Kunsiderazzjonijiet ġenerali

Entresto m'għandux jingħata flimkien ma' inibitur ta' enzima li tikkonverti l-angiotensin (ACE - *angiotensin-converting enzyme*) jew ma' imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB - *angiotensin II receptor blocker*). Minħabba r-riskju potenzjali ta' angjoedima meta jintuża fl-istess ħin ma' inibitur ta' ACE, m'għandux jinbeda għal mill-inqas 36 siegħa wara li titwaqqaf it-terapija b'inibitur ta' ACE (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

Il-valsartan li jinsab f'Entresto huwa aktar bijodisponibbli mill-valsartan fil-formulazzjonijiet ta' pilloli oħra li qedghin fis-suq (ara sezzjoni 5.2).

Jekk tinqabeż doża, il-pazjent għandu jieħu d-doża li jmiss fil-ħin skedat.

Insuffiċjenza tal-qalb fit-tfal

Tabella 1 turi d-doża rakkomandata għal pazjenti pedjatriċi. Id-doża rakkomandata għandha tittiehed darbtejn kuljum oralment. Id-doża għandha tiġi miżjuda kull 2-4 ġimgħat sakemm tintlahaq id-doża fil-mira, kif inhi ttollerata mill-pazjent.

Id-doża l-iktar baxxa rakkomandata hija ta' 6 mg/6 mg. Id-doži jistgħu jitqarrbu 'l fuq jew 'l isfel sal-eqreb kombinazzjoni ta' kapsuli sħaħ ta' 6 mg/6 mg u/jew 15 mg/16 mg. Meta titqarreb id-doża 'l fuq jew 'l isfel waqt il-fażi ta' titrazzjoni 'l fuq, għandha tiġi kkunsidrata żieda progressiva sad-doża fil-mira.

Għal pazjenti li jiżnu iktar minn 40 kg, jistgħu jintużaw Entresto pilloli miksija b'rita.

Tabella 1 Titrazzjoni tad-doża rakkomandata

Piż tal-pazjent	Għanda tingħata darbtejn kuljum			
	Nofs id-doża tal-bidu*	Doża tal-bidu	Doża Intermedja	Id-doża fil-mira
Pazjenti pedjatriċi li jiżnu inqas minn 40 kg	0.8 mg/kg [#]	1.6 mg/kg [#]	2.3 mg/kg [#]	3.1 mg/kg [#]
Pazjenti pedjatriċi li jiżnu tal-inqas 40 kg, inqas minn 50 kg	0.8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pazjenti pedjatriċi li jiżnu tal-inqas 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Nofs id-doża tal-bidu hija rakkomandata f'pazjenti li ma kinux qed jieħdu inibitur ta' ACE jew ARB jew li kienu qed jieħdu doži baxxi ta' dawn il-prodotti mediċinali, pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi (rata stmata ta' filtrazzjoni glomeruli [eGFR - *Estimated Glomerular Filtration Rate*] <60 ml/min/1.73 m²) u pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied moderat (ara popolazzjonijiet speċjali).

[#]0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 2.3 mg/kg u 3.1 mg/kg jirreferu għall-ammont kombinat ta' sacubitril u valsartan u għandhom jingħataw bl-użu tal-granijiet.

F'pazjenti li bħalissa qed jieħdu inibitur ta' ACE jew ARB jew doži baxxi ta' dawn il-prodotti mediċinali, huwa rakkomandat li jieħdu nofs id-doża tal-bidu. Għal 'pazjenti pedjatriċi li jiżnu 40 kg sa inqas minn 50 kg, hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 0.8 mg/kg darbtejn kuljum (mogħtija bħala granijiet). Wara l-bidu, id-doża għandha tizzied għad-doża standard tal-bidu wara it-titrazzjoni tad-doża rakkomandata f'Tabella 1 u aġġustata kull 3-4 ġimgħat.

Pereżempju, pazjent pedjatriku li jiżen 25 kg li qabel ma jkunx ha inibitur ACE għandu jibda b'nofs id-doża standard tal-bidu, li tikkorrispondi għal 20 mg (25 kg × 0.8 mg/kg) darbtejn kuljum, mogħtija bħala granijiet. Wara li jiġi arrotondat għall-eqreb numru ta' kapsuli sħaħ, dan jikkorrispondi għal 2 kapsuli ta' 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan darbtejn kuljum.

It-trattament m'għandux jinbeda f'pazjenti b'livell ta' potassium fis-serum ta' >5.3 mmol/l jew bi pressjoni tad-demmi sistolika (SBP – *systolic blood pressure*) ta' inqas mill-ħames perċentil għall-età tal-pazjent. Jekk pazjenti jesperjenzaw problemi ta' tollerabilità (SBP ta' inqas mill-ħames perċentil għall-età tal-pazjent, pressjoni tad-demmi baxxa sintomatika, iperkalemija, disfunzjoni tal-kliwi), huwa rakkomandat aġġustament tal-prodotti mediċinali li qed jittieħdu fl-istess hin, titrazzjoni 'l isfel temporanja jew waqfien ta' Entresto (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi (eGFR 60-90 ml/min/1.73 m²).

Nofs id-doża tal-bidu għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m²). Peress li hemm esperjenza klinika limitata ħafna dwar pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 5.1), Entresto għandu jintuża b'kawtela u hija rakkomandata nofs id-doża tal-bidu. F'pazjenti pedjatriċi li jiżnu 40 kg sa inqas minn 50 kg, hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 0.8 mg/kg darbtejn kuljum. Wara l-bidu, id-doża għandha tiġi miżjuda skont it-titrazzjoni tad-doża rakkomandata kull 2-4 ġimgħat.

M'hemmx esperjenza f'pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju u l-użu ta' Entresto mhux rakkomandat.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża meta jingħata Entresto lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (klassifikazzjoni Child-Pugh A).

Hemm esperjenza klinika limitata f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (klassifikazzjoni Child-Pugh B) jew b'valuri ta' aspartate transaminase (AST)/ alanine transaminase (ALT) ta' aktar minn darbtejn l-oġġla limitu tal-firxa normali. Entresto għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti u hija rakkomandata nofs id-doża tal-bidu (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). F'pazjenti pedjatriċi li jiżnu 40 kg sa inqas minn 50 kg, hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 0.8 mg/kg darbtejn kuljum. Wara l-bidu, id-doża għandha tiġi miżjuda skont it-titrazzjoni tad-doża rakkomandata kull 2-4 ġimgħat.

Entresto huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, ċirrozi biljari jew kolestazi gravi (klassifikazzjoni Child-Pugh C) (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Entresto fit-tfal u fl-adolexxenti taħt is-sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Entresto granijiet jingħataw billi tinfetah il-kapsula u l-kontenut jiġi mxxerred fuq ammont żgħir ta' ikel artab (kuċċarina jew tnejn). Ikel li fih il-granijiet għandu jiġi kkunsmat minnufih. Pazjenti jistgħu jircievu jew il-kapsuli ta' 6 mg/6 mg (għatu abjad) jew ta' 15 mg/16 mg (għatu isfar) jew it-tnejn biex jintlaħqu d-doži meħtieġa (ara sezzjoni 6.6). Il-kapsula m'għandhiex tinbela'. Il-qxur vojta tal-kapsuli għandhom jintremew wara l-użu u m'għandhomx jinbelgħu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Użu fl-istess ħin ma' inibituri ta' ACE (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Entresto m'għandux jingħata sa 36 siegħa wara li titwaqqaf it-terapija b'inibitur ta' ACE.
- Storja magħrufa ta' anġjoedima relatata ma' inibitur ta' ACE jew terapija ARB preċedenti (ara sezzjoni 4.4).
- Anġjoedima ereditarja jew idjopatika (ara sezzjoni 4.4).
- Użu fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren f'pazjenti b'dijabete mellitus jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
- Indeboliment tal-fwied, ċirrozi biljari u kolestaži gravi (ara sezzjoni 4.2).
- It-tieni jew it-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Imblukkar doppju tas-sistema ta' renin-anġjotensina-aldosterone (RAAS)

- Il-kombinazzjoni ta' sacubitril/valsartan flimkien ma' inibitur ta' ACE huwa kontraindikat minhabba r-riskju miżjud ta' anġjoedima (ara sezzjoni 4.3). Sacubitril/valsartan m'għandux jinbeda sa 36 siegħa wara li tittiehed l-aħħar doża tat-terapija b'inibitur ta' ACE. Jekk it-trattament b'sacubitril/valsartan jitwaqqaf, it-terapija b'inibitur ta' ACE m'għandhiex tinbeda sa 36 siegħa wara l-aħħar doża ta' sacubitril/valsartan (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.5).
- Il-kombinazzjoni ta' sacubitril/valsartan ma' inibituri ta' renin diretti bħal aliskiren mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5). Il-kombinazzjoni ta' sacubitril/valsartan ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren huwa kontraindikat f'pazjenti b'dijabete mellitus jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).
- Entresto fih valsartan u, għalhekk, m'għandux jingħata flimkien ma' prodott mediċinali ieħor li fih ARB (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Pressjoni baxxa

It-trattament m'għandux jinbeda sakemm l-SBP ma tkunx ≥ 100 mmHg għal pazjenti adulti jew inqas mill- hames perċentil SBP għall-età tal-pazjent pedjatriku. Pazjenti b'SBP taħt dawn il-valuri ma kinux studjati (ara sezzjoni 5.1). Ġew irrapportati każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti adulti kkurati b'sacubitril/valsartan matul l-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8), speċjalment f'pazjenti ≥ 65 sena, pazjenti b'mard tal-kliwi u pazjenti b'SBP baxxa (<112 mmHg). Meta tinbeda t-terapija jew matul it-titrazzjoni tad-doża b'sacubitril/valsartan, il-pressjoni tad-demmm għandha tiġi mmonitorjata bħala rutina. Jekk ikun hemm pressjoni baxxa, huma rakkomandati titrazzjoni 'l isfel temporanja jew twaqqif ta' sacubitril/valsartan (ara sezzjoni 4.2). Għandhom jiġu kkunsidrati aġġustament tad-doża tad-dijuretiċi, anti-ipertensivi konkometanti u trattament ta' kawzi oħrajn ta' pressjoni baxxa (eż. ipovolemija). Pressjoni baxxa sintomatika hija aktar probabbli jekk il-pazjent ikun naqqas mill-volum, eż. permezz ta' terapija dijuretika, restrizzjoni tal-melħ għal skop ta' dieta, dijarrea jew remettar. It-tnaqqis tas-sodju u/jew tal-volum għandu jiġi kkoreġut qabel jinbeda t-trattament b'sacubitril/valsartan, madankollu, tali azzjoni korrettiva għandha tintiżen bir-reqqa kontra r-riskju ta' tagħbija eċċessiva tal-volum.

Indeboliment tal-kliwi

Evalwazzjoni tal-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb għandha dejjem tinkludi valutazzjoni tal-funzjoni renali. Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi minn hafif sa moderat huma aktar f'riskju li jiżviluppaw pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.2). Teżisti esperjenza klinika limitata hafna f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi (GFR stmata ta' <30 ml/min/1.73m²) u dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.2). M'hemmx esperjenza f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju u l-użu ta' sacubitril/valsartan mhuwiex rakkomandat.

Funzjoni renali li tmur għall-agħar

L-użu ta' sacubitril/valsartan jista' jiġi assoċjat ma' funzjoni renali mnaqqsa. Ir-riskju jista' jkompli jiżded permezz ta' deidrazzjoni jew l-użu fl-istess hin ta' aġenti anti-infjammatorji nonsteroidali (NSAIDs) (ara sezzjoni 4.5). It-titrazzjoni 'l isfel għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinjifikanti fil-funzjoni renali.

Iperkalemija

It-trattament m'għandux jinbeda jekk il-livell tal-potassium fis-serum huwa >5.4 mmol/l f'pazjenti adulti u >5.3 mmol/l f'pazjenti pedjatriċi. L-użu ta' sacubitril/valsartan jista' jiġi assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' iperkalemija, għalkemm jista' jkun hemm ukoll ipokalemija (ara sezzjoni 4.8). Il-monitoraġġ tal-potassium fis-serum huwa rrakkomandat, speċjalment f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju bħal indeboliment renali, dijabete mellitus jew hypoaldosteronism jew li qeġhdin fuq dieta b'livelli għolja ta' potassium jew fuq antagonisti ta' mineralokortikoidi (ara sezzjoni 4.2). Jekk il-pazjenti jesperjenzaw iperkalemija klinikament sinjifikanti, huma rakkomandati aġġustament ta' prodotti mediċinali konkomitanti, titrazzjoni 'l isfel temporanja jew twaqqif. Jekk il-livell tal-potassium fis-serum ikun >5.4 mmol/l, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif.

Anġjoedima

Ġiet irrapportata anġjoedima f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan. F'każ ta' anġjoedima, sacubitril/valsartan għandu jitwaqqaf minnufih u jiġu pprovduti terapija u monitoraġġ xierqa sakemm is-sinjali u s-sintomi jiġu riżolti b'mod komplut u sostnut. Dan m'għandux jingħata mill-ġdid. F'każijiet ta' anġjoedima kkonfermata, fejn in-nefha tkun limitata għall-wiċċ u għax-xufftejn, ġeneralment, il-kundizzjoni tiġi riżolta mingħajr trattament, għalkemm l-antistamini kienu siewja sabiex itaffu s-sintomi.

Anġjoedima assoċjata ma' edima laringali tista' tkun fatali. Fejn ikun hemm involviment tal-ilsien, tal-glottide jew tal-laringi, li x'aktarx jikkawża mblukkar fil-pajp tan-nifs, għandha tingħata terapija xierqa minnufih, eż. soluzzjoni ta' adrenalina 1 mg/1 ml (0.3-0.5 ml) u/jew jittieħdu l-miżuri meħtieġa sabiex jiżguraw pajp tan-nifs miftuh.

Pazjenti bi storja preċedenti ta' anġjoedima ma' għewx studjati. Minhabba li jista' jkun li dawn ikunu f'riskju ogħla ta' anġjoedima, huwa rrakkomandat li tiġi eżerċitata kawtela jekk sacubitril/valsartan jintuża f'dawn il-pazjenti. Sacubitril/valsartan huwa kontraindikata f'pazjenti bi storja magħrufa ta' anġjoedima relatata ma' inibitur ta' ACE jew terapija b'ARB preċedenti jew b'anġjoedima ereditarja jew idjopatika (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti suwed huma aktar suxxettibbli li jiżviluppaw anġjoedima (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi stenozi tal-arterja renali

Sacubitril/valsartan jista' jżid l-urea fid-demem u l-livelli tal-kreatinina fis-serum f'pazjenti bi stenozi bilaterali jew unilaterali fl-arterja renali. Jeħtieġ li tiġi eżerċitata kawtela f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali u huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ tal-funzjoni renali.

Pazjenti bi klassifikazzjoni funzjonali IV tal-New York Heart Association (NYHA)

Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jibda jintuża sacubitril/valsartan f'pazjenti bi klassifikazzjoni funzjonali IV tal-NYHA minhabba esperjenza klinika limitata f'din il-popolazzjoni.

Natriuretic peptide tat-tip B (BNP - *B-type natriuretic peptide*)

BNP mhuwiex bijomarkatur adegwat ta' insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan minhabba li huwa sottostrat tan-nepirylsin (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Hemm esperjenza klinika limitata f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (klassifikazzjoni Child-Pugh B) jew b'valuri ta' AST/ALT ta' aktar minn darbtejn l-oghla limitu tal-firxa normali. F'dawn il-pazjenti, l-esponiment jista' jiżdid u s-sigurtà mhux stabbilita. Għalhekk hija rakkomandata kawtela meta jintuża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2 u 5.2). Sacubitril/valsartan huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, ċirrozi biljari jew kolestasi (klassifikazzjoni Child-Pugh C) (ara sezzjoni 4.3).

Disturbi psikjatriċi

Episodji psikjatriċi fosthom allucinazzjonijiet, paranoja u disturbi fl-irqad, f'kuntast ta' episodji psikotiċi, kienu assoċjati mal-użu ta' sacubitril/valsartan. Jekk il-pazjent iġarrab dawn l-episodji, għandu jitqies it-twaqqif għal kollox tat-trattament b'sacubitril/valsartan.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 97 mg/103 mg, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet li jirriżultaw f'kontraindikazzjoni

Inibituri ta' ACE

L-użu konkomitanti ta' sacubitril/valsartan ma' inibituri ta' ACE huwa kontraindikata, billi l-inibizzjoni konkomitanti ta' neprilysin (NEP) u ACE tista' żżid ir-riskju ta' angjoedima. Sacubitril/valsartan m'għandux jinbeda sa 36 siegħa wara li tittiehed l-aħħar doża ta' terapija b'inibitur ta' ACE. It-terapija b'inibitur ta' ACE m'għandhiex tinbeda sa 36 siegħa wara l-aħħar doża ta' sacubitril/valsartan (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Aliskiren

L-użu konkomitanti ta' sacubitril/valsartan ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew f'pazjenti b'indeboliment renali (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3). Il-kombinazzjoni ta' sacubitril/valsartan flimkien ma' inibituri ta' renin diretti bħal aliskiren mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.4). Kombinazzjoni ta' sacubitril/valsartan ma' aliskiren hija potenzjalment assoċjata ma' frekwenza oghla ta' reazzjonijiet avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni renali (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Interazzjonijiet li jirriżultaw f'użu konkomitanti mhux irrakkomandat

Sacubitril/valsartan fih valsartan u, għalhekk, m'għandux jingħata flimkien ma' prodott mediċinali ieħor li fih ARB (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet li jeħtieġu prekawzjonijiet

Sottostrati ta' OATP1B1 u OATP1B3 eż. statins

Id-dejta *in vitro* tindika li sacubitril jinibixxi t-trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3. Għalhekk, Entresto jista' jżid l-espożizzjoni sistemika ta' sottostrati OATP1B1 u OATP1B3 bħal statini. It-tehid flimkien ta' sacubitril/valsartan żied is-C_{max} ta' atorvastatin u l-metaboliti tiegħu b'sa darbtejn u l-AUC b'sa 1.3 darbiet. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta sacubitril/valsartan jingħata flimkien ma' statini. Ma giet osservata ebda interazzjoni klinikament relevanti meta simvastatin u Entresto ingħataw flimkien.

Inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil

Iż-żieda ta' doża waħda ta' sildenafil ma' sacubitril/valsartan fi stat fiss f'pazjenti bi pressjoni għolja kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar b'mod sinjifikanti fil-pressjoni tad-demem, meta mqabbla mal-għoti ta' sacubitril/valsartan waħdu. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jinbada sildenafil jew inibitur PDE5 ieħor f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan.

Potassium

L-użu fl-istess hin ta' diuretici li ma jneħħux il-potassium (triamterene, amiloride), antagonisti mineralokortikoidi (eż. spironolactone, eplerenone), supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li jkun fihom il-potassium jew aġenti oħrajn (bħal eparina) jista' jwassal għal żidiet tal-potassium fis-serum u għal żidiet tal-kreatinina fis-serum. Il-monitoraġġ tal-potassium fis-serum huwa rrakkomandat jekk sacubitril/valsartan jingħata flimkien ma' dawn l-aġenti (ara sezzjoni 4.4).

Aġenti anti-infjammatorji nonsteroidali (NSAIDs - Non-steroidal anti-inflammatory agents), inklużi inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (COX-2)

F'pazjenti anzjani, pazjenti li naqqsu mill-volum (inklużi dawk fuq terapija diuretika), jew pazjenti b'funzjoni renali compromessa, l-użu konkomitanti ta' sacubitril/valsartan u NSAIDs jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' funzjoni renali li tmur għall-aġħar. Għalhekk, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali huwa rrakkomandat meta jinbada jew jiġi mmodifikat it-trattament f'pazjenti fuq sacubitril/valsartan li jkunu qed jieħdu l-NSAIDs fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4).

Lithium

Żidiet riversibbli tal-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u tossiċità kienu rrapportati waqt li lithium kien qiegħed jingħata fl-istess hin mal-inibituri ta' ACE jew mal-antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensina II fosthom sacubitril/valsartan. Għaldaqstant, din il-kombinazzjoni mhijiex irrakkomandata. Jekk jintwera li l-kombinazzjoni hija neċessarja, huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-livelli ta' lithium fis-serum. Jekk jintuża wkoll diuretiku, ir-riskju ta' tossiċità b'lithium jaf jiżdied aktar.

Furosemide

L-għoti ta' sacubitril/valsartan flimkien ma' furosemide ma kellu ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' sacubitril/valsartan, iżda naqqas C_{max} u AUC ta' furosemide b'50% u 28%, rispettivament. Filwaqt li ma kien hemm ebda bidla rilevanti fil-volum tal-awrina, it-tneħħija tas-sodju fl-awrina tnaqqset fi żmien 4 sigħat u 24 siegħa wara l-għoti flimkien. Id-doża medja ta' kuljum ta' furosemide ma nbidlitx mil-linja bażi sakemm wasal fi tmiemu l-istudju PARADIGM-HF f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan.

Nitrati eż. nitroglicerina

Ma kien hemm ebda interazzjoni bejn sacubitril/valsartan u nitroglicerina mogħtija minn ġol-vini fir-rigward tat-tnaqqis fil-pressjoni tad-demem. L-għoti flimkien ta' nitroglicerina u sacubitril/valsartan kien assoċjat ma' differenza fit-trattament ta' 5 bpm fir-rata ta' taħbit tal-qalb, imqabbel mal-għoti ta' nitroglicerina weħidha. Jista' jseħħ effett simili fuq il-rata tal-qalb meta sacubitril/valsartan jingħata flimkien ma' nitrati taħt l-ilsien, orali jew transdermali. B'mod ġenerali mhux meħtieġ aġġustament fid-doża.

Trasportaturi ta' OATP u MRP2

Il-metabolita attiva ta' sacubitril (LBQ657) u valsartan huma s-sottostrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 u OAT3; valsartan huwa wkoll sottostrat ta' MRP2. Għalhekk, it-teħid ta' sacubitril/valsartan flimkien ma' inibituri ta' OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (eż. rifampicin, ciclosporin), OAT1 (eż. tenofovir, cidofovir) jew MRP2 (eż. ritonavir) jista' jżid l-espożizzjoni sistemika għal LBQ657 jew valsartan. Kura xierqa għandha tiġi eżerċitata meta tibda jew ittemm trattament konkomitanti bi prodotti mediċinali bħal dawn.

Metformin

L-ghoti ta' sacubitril/valsartan flimkien ma' metformin naqqas C_{max} u AUC ta' metformin bi 23%. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet m'hijiex maghrufa. Għaldaqstant, meta tinbeda t-terapija b'sacubitril/valsartan f'pazjenti li jingħataw metformin, għandu jiġi evalwat l-istatus kliniku tal-pazjent.

Ebda interazzjoni sinjifikanti

Ma giet osservata ebda interazzjoni klinikament sinjifikanti meta sacubitril/valsartan ingħata flimkien ma' digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, amlodipine, omeprazole, carvedilol jew kombinazzjoni ta' levonorgestrel/ethinyl estradiol.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

L-użu ta' sacubitril/valsartan mhux rakkomandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Valsartan

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara esponiment għal inibituri ta' ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m'hemm l-ebda dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b'ARBs, jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' prodotti mediċinali. Sakemm terapija kontinwa b'ARB ma tkunx meqjusa essenzjali, pazjenti li qed jippjanaw tqala għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-pressjoni li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, it-trattament b'ARBs għandu jitwaqqaf minnufih u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva. Esponiment għal terapija b'ARBs waqt it-tieni u t-tielet trimestri huwa magħruf li jinduci fetotossicità fil-bniedem (tnaqis fil-funzjoni tal-kliewi, tnaqqis tal-fluwidu amnjotiku, ossifikazzjoni tal-kranju ittardjata) u tossicità neonatali (insufficjenza tal-kliewi, pressjoni baxxa, iperkalimja).

Jekk l-esponiment għall-ARBs seħħ mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rakkomandat ittestjar tal-funzjoni tal-kliewi u l-kranju permezz ta' ultrasound. Trabi li ommijietom hađu ARBs għandhom jiġu osservati mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.3).

Sacubitril

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' sacubitril f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Sacubitril/valsartan

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' sacubitril/valsartan f'nisa tqal. Studji f'animali b'sacubitril/valsartan urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk sacubitril/valsartan jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Il-komponenti ta' Entresto, sacubitril u valsartan kienu eliminati mill-halib ta' firien li kienu qegħdin ireddgħu (ara sezzjoni 5.3). Minhabba r-riskju potenzjali ta' reazzjonijiet avversi fi trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddgħin min-nisa, dan mhuwiex rakkomandat waqt it-treddiġh. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament b'sacubitril/valsartan waqt it-treddiġh, wara li tiġi kkunsidrata l-importanza ta' Entresto għall-omm.

Fertilità

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' sacubitril/valsartan fuq il-fertilità umana. Ma ntweru li kien hemm ebda indeboliment ta' fertilità fl-istudji bih li saru fuq firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sacubitril/valsartan għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Meta issuq vetturi jew thaddem magni, għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni li xi kultant jista' jkun hemm sturdament jew għeja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati bl-aktar mod komuni fl-adulti matul trattament b'sacubitril/valsartan kienu pressjoni baxxa (17.6%), iperkalimja (11.6%) u indeboliment tal-kliewi (10.1%) (ara sezzjoni 4.4). Angjoedima kienet irrappurtata f'pazjenti trattati b'sacubitril/valsartan (0.5%) (ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula).

Lista ttabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-Sistema tal-klassifika tal-organi u mbagħad skont il-frekwenza, bl-aktar frekwenti jiġu l-ewwel, billi tintuża l-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi jiġu kklassifikati fl-ordni tal-gravità dejjem tonqos.

Tabella 2 Lista ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Terminu ppreferut	Kategorija tal-frekwenza
Disturbi fid-demm u fis-sistema limfatika	Anemija	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	Ipersensittività	Mhux komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Iperkalemija*	Komuni hafna
	Ipokalemija	Komuni
	Ipoglicemija	Komuni
	Iponatremija	Mhux komuni
Disturbi psikjatriċi	Allucinazzjonijiet**	Rari
	Disturbi fl-irqad	Rari
	Paranoja	Rari hafna
Disturbi fis-sistema nervuza	Sturdament	Komuni
	Ugħiħ ta' ras	Komuni
	Sinkope	Komuni
	Sturdament posturali	Mhux komuni
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Vertiġini	Komuni
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa*	Komuni hafna
	Pressjoni baxxa ortostatika	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Sogħla	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarrea	Komuni
	Dardir	Komuni
	Gastrite	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ħakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Angjoedima*	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Indeboliment tal-kliewi*	Komuni hafna
	Insuffiċjenza renali (insuffiċjenza renali, insuffiċjenza renali akuta)	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja	Komuni
	Astenija	Komuni

*Ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

**Fosthom allucinazzjonijiet awditorji u viżivi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Angjoedima

Angjoedima giet irrapportata f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan. F'PARADIGM-HF, angjoedima giet irrapportata f'0.5% tal-pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan, imqabbla ma' 0.2% tal-pazjenti kkurati b'enalapril. Giet osservata incidenza oghla ta' angjoedima f'pazjenti suwed ikkurati b'sacubitril/valsartan (2.4%) u b'enalapril (0.5%) (ara sezzjoni 4.4).

Iperkalimja u potassium fis-serum

F'PARADIGM-HF, iperkalimja u koncentrazzjonijiet ta' potassium fis-serum ta' >5.4 mmol/l kienu rrapportati fi 11.6% u 19.7% tal-pazjenti trattati b'sacubitril/valsartan u f'14.0% u 21.1% tal-pazjenti trattati b'enalapril, rispettivament.

Pressjoni tad-dem

F'PARADIGM-HF, pressjoni baxxa u pressjoni sistolika baxxa klinikament rilevanti (<90 mmHg u tnaqqis mil-linja bażi ta' >20 mmHg) ġew irrappurtati fi 17.6% u 4.76% tal-pazjenti trattati b'sacubitril/valsartan meta mqabbel ma' 11.9% u 2.67% tal-pazjenti trattati b'enalapril, rispettivament.

Indeboliment renali

F'PARADIGM-HF, indeboliment renali kien irrappurtat f'10.1% tal-pazjenti trattati b'sacubitril/valsartan u fi 11.5% tal-pazjenti trattati b'enalapril.

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju PANORAMA-HF, is-sigurtà ta' sacubitril/valsartan giet evalwata fi studju randomizzat, ikkontrollat b'mod attiv li dam 52 ġimgha ta' 375 pazjent pedjatriku b'insuffiċjenza tal-qalb (HF – heart failure) ta' età minn xahar sa <18-il sena mqabbel ma' enalapril. Il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti pedjatriki ta' età minn xahar sa <18-il sena li rċevew trattament b'sacubitril/valsartan kien simili għal dak osservat f'pazjenti adulti. Id-data tas-sigurtà f'pazjenti ta' età minn xahar sa <sena kienet limitata.

Hemm data dwar is-sigurtà limitata disponibbli f'pazjenti pedjatriki b'indeboliment tal-fwied moderat jew indeboliment tal-kliewi minn moderat għal sever.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hija disponibbli dejta limitata fir-rigward tad-doża eċċessiva fil-bnedmin. Doża waħda ta' sacubitril/valsartan 583 mg sacubitril/617 mg valsartan u doži multipli ta' 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14-il jum) ġew studjati fuq voluntiera adulti f'saħħithom u kienu ttollerati tajjeb.

Il-pressjoni baxxa hija l-aktar sintomu probabbli ta' doża eċċessiva minhabba l-effetti ta' sacubitril/valsartan fir-rigward tat-tnaqqis tal-pressjoni tad-dem. Għandu jiġi pprovdut trattament sintomatiku.

Il-prodott mediċinali mhuwiex probabbli li jittneħħa permezz ta' dijalisi tad-dem minhabba rabta għolja mal-proteini (ara sezzjoni 5.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin; imblukkaturi tar-riċettur (ARBs) ta' angiotensin II, kombinazzjonijiet ohra, Kodiċi ATC: C09DX04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sacubitril/valsartan juri l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' inibitur ta' neprilysin tar-riċettur tal-angjotensina billi jinibixxi n-neprilysin b'mod simultanju (endopeptidase newtrali; NEP) permezz ta' LBQ657, il-metabolita attiva tal-promediċina sacubitril, u billi jimblokka r-riċettur tal-angjotensina II tat-tip 1 (AT1) permezz ta' valsartan. Il-benefiċċji kardjovaskulari kumplimentarji ta' sacubitril/valsartan f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb huma attribwiti għat-titjib tal-peptidi li huma ddegradati permezz ta' neprilysin, bħal peptidi natrijuretiċi (NP), permezz ta' LBQ657 u l-inibizzjoni simultanja tal-effetti tal-angjotensina II permezz ta' valsartan. L-NPs jeżerċitaw l-effetti tagħhom billi jattivaw ir-riċetturi akkoppjati minn guanylyl cyclase marbuta b'membrana, li jirriżultaw f'konċentrazzjonijiet akbar tat-tieni monofosfat gwanożina ċikliku (cGMP) messaggier, li jistgħu jirriżultaw f'vażodilazzjoni, innatrijureżi u d-dijureżi, żieda fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari u l-fluss tad-demem renali, inibizzjoni tar-rilaxx tar-renin u tal-aldosterone, tnaqqis tal-attività simpatetika u l-effetti anti-ipertrofiċi u anti-fibrotiċi.

Valsartan jinibixxi l-effetti renali u kardjovaskulari detrimental tal-angjotensina II billi jimblokka b'mod selettiv ir-riċettur AT1, kif ukoll jinibixxi r-rilaxx tal-aldosterone dipendenti fuq l-angjotensina II. Dan jipprevjeni attivazzjoni kontinwa tas-sistema renin-angjotensina-aldosterone li tirriżulta f'vażokostrizzjoni, sodju renali u żamma ta' fluwidi, attivazzjoni ta' tkabbir u proliferazzjoni ċellulari u rimudellar kardjovaskulari maladattiv sussegwenti.

Effetti farmakodinamiċi

L-effetti farmakodinamiċi ta' sacubitril/valsartan ġew evalwati wara l-ġhoti ta' doża waħda u doži multipli f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, u huma konsistenti mal-inibizzjoni tan-neprilysin simultanja u l-imblokk tal-RAAS. Fi studju kkontrollat bil-valsartan mifruż fuq 7 ijiem f'pazjenti bi frazzjoni mnaqqsa ta' tfigħ 'il barra (HFrEF), l-ġhoti ta' sacubitril/valsartan irriżultaw f'żieda inizjali f'natrijureżi, żieda fl-awrina cGMP u livelli mnaqqsa fil-plażma ta' mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) u N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP), meta mqabbel ma' valsartan. Fi studju mifruż fuq 21 jum f'pazjenti b'HFrEF, sacubitril/valsartan żied b'mod sinjifikanti l-awrina ANP u cGMP u l-plażma cGMP, filwaqt li naqqas il-plażma NT-proBNP, l-aldosterone u l-endothelin-1, meta mqabbel mal-linja bażi. Ir-riċettur AT1 kien imblukkat ukoll kif muri miż-żieda fl-attività tar-renin fil-plażma u l-konċentrazzjonijiet tar-renin fil-plażma. Fl-istudju PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan naqqas il-plażma NT-proBNP u żied il-plażma BNP u l-awrina cGMP, meta mqabbel ma' enalapril. Fl-istudju PANORAMA-HF, kien osservat tnaqqis fi NT-proBNP f'gimġhat 4 u 12 għal sacubitril/valsartan (40.2% u 49.8%) u enalapril (18.0% u 44.9%) mqabbel mal-linja bażi. Il-livelli ta' NT-proBNP komplew jonqsu tul il-perjodu tal-istudju bi tnaqqis ta' 65.1% għal sacubitril/valsartan u 61.6% għal enalapril f'gimġha 52 imqabbel mal-linja bażi. BNP mhuwiex bijomarkatur adegwat ta' insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti kkurati b'sacubitril/valsartan minhabba li BNP huwa sottostrat tan-neprilysin (ara sezzjoni 4.4). NT-proBNP mhuwiex sottostrat tan-neprilysin u, għalhekk, huwa bijomarkatur aktar adegwat.

Fi studju kliniku QTc imwettaq bir-reqqa f'individwi maskili f'saħħithom, doži waħdiet ta' sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan u 583 mg sacubitril/617 mg valsartan ma kellhom ebda effett fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka.

In-nepriylisin huwa waħda minn bosta enzimi involuti fit-tneħħija tal-amilojde- β ($A\beta$) mill-moħħ u mill-fluwidu ċerebrospinali (CSF). L-ġhoti ta' sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan darba kuljum għal ġimghatejn lil individwi f' saħħithom kien assoċjat ma' zieda fis-CSF $A\beta_{1-38}$ meta mqabbel mal-plaċebo; ma kien hemm ebda bidla fil-konċentrazzjonijiet tas-CSF $A\beta_{1-40}$ u 1-42. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3).

Effikaċja klinika u sigurtà

Il qawwiet ta' 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg u 97 mg/103 mg f' xi publikazzjonijiet saret referenza għalihom bħala 50, 100 jew 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, l-istudju pivotali f' fażi 3, kien studju double-blind, randomizzat u multinazzjonali ta' 8 442 pazjent li qabbel -sacubitril/valsartan ma' enalapril, it-tnejn mogħtija lil pazjenti adulti b' insuffiċjenza kronika tal-qalb, NYHA tal-kategorija II-IV u frazzjoni mnaqqsa ta' tfigħ 'il barra (frazzjoni ventrikulari tax-xellug ta' tfigħ 'il barra [LVEF] $\leq 40\%$, aktar tard emendata għal $\leq 35\%$) minbarra terapija oħra għal insuffiċjenza tal-qalb. Il-punt aħħari primarju kien l-aggregat ta' mewta kardjovaskulari (CV) jew l-ospitalizzazzjoni għal insuffiċjenza tal-qalb (HF). Il-pazjenti b' SBP < 100 mmHg, indeboliment tal-kliewi gravi (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) u indeboliment tal-fwied gravi ġew esklużi fl-iskrinjar u, għalhekk, ma ġewx studjati b' mod prospettiv.

Qabel il-parteeipazzjoni fl-istudju, il-pazjenti kienu kkurati tajjeb bi standard ta' terapija ta' kura, inklużi inibituri ta' ACE/ARBs ($> 99\%$), imblokkaturi tar-riċetturi beta (94%), antagonisti mineralokortikoidi (58%) u diuretiki (82%). It-tul medju tas-segwitu kien ta' 27 xahar u l-pazjenti damu jiġu kkurati sa 4.3 snin wara.

Il-pazjenti ntalbu jwaqqfu t-terapija eżistenti tagħhom b' inibitur ta' ACE jew ARB u jidhlu f' perjodu inizjali single-blind sekwenzjali, li matulu rċewew trattament b' enalapril 10 mg darbtejn kuljum, segwit minn trattament single-blind b' sacubitril/valsartan 100 mg darbtejn kuljum, li jizdied għal 200 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.8 għal twaqqif matul dan il-perjodu). Imbagħad huma ġew randomizzati fil-perjodu double-blind tal-istudju, li matulu rċewew sacubitril/valsartan 200 mg jew enalapril 10 mg darbtejn kuljum [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

L-età medja tal-popolazzjoni studjata kienet ta' 64 sena u 19% kellhom 75 sena jew aktar. Fir-randomizzazzjoni, 70% tal-pazjenti kienu NYHA tal-kategorija II, 24% kienu tal-kategorija III u 0.7% kienu tal-kategorija IV. L-LVEF medja kienet ta' 29% u kien hemm 963 (11.4%) pazjent b' LVEF fil-linja bażi $> 35\%$ u $\leq 40\%$.

Fil-grupp ta' sacubitril/valsartan, 76% tal-pazjenti baqgħu jiehdu d-doża fil-mira ta' 200 mg darbtejn kuljum fi tmiem l-istudju (doża medja ta' kuljum ta' 375 mg). Fil-grupp ta' enalapril, 75% tal-pazjenti baqgħu jiehdu d-doża fil-mira ta' 10 mg darbtejn kuljum fi tmiem l-istudju (doża medja ta' kuljum ta' 18.9 mg).

Sacubitril/valsartan kien superjuri għal enalapril, billi naqqas ir-riskju ta' mewt kardjovaskulari jew l-ospitalizzazzjonijiet ta' pazjenti b' insuffiċjenza tal-qalb għal 21.8% meta mqabbel ma' 26.5% għall-pazjenti kkurati b' enalapril. It-tnaqqis tar-riskju assolut kien ta' 4.7% għall-aggregat tal-mewt CV jew tal-ospitalizzazzjoni ta' pazjenti b' HF, 3.1% għall-mewt CV waħdu u 2.8% għall-ewwel ospitalizzazzjoni ta' pazjenti b' HF wehidha. It-tnaqqis tar-riskju relattiv kien ta' 20% versus enalapril (ara Tabella 3). Dan l-effett kien osservat minn kmieni u kien sostnut matul iż-żmien li dam għaddej l-istudju (ara Figura 1). Iż-żewġ komponenti kkontribwixxew għat-tnaqqis tar-riskju assolut. L-imwiet għall-għarrieda kienu jammontaw għal 45% tal-imwiet kardjovaskulari u tnaqqsu b' 20% fil-pazjenti kkurati b' sacubitril/valsartan, meta mqabbla mal-pazjenti kkurati b' enalapril (proporzjon ta' periklu [HR – hazard ratio] 0.80, p=0.0082). Il-ħsara fil-pompa kienet tammonta għal 26% tal-imwiet kardjovaskulari u tnaqqset b' 21% fil-pazjenti kkurati b' sacubitril/valsartan, meta mqabbla mal-pazjenti kkurati b' enalapril (HR 0.79, p=0.0338).

Dan it-tnaqqis tar-riskju kien osservat konsistentement fis-sottogruppi, inklużi: is-sess, l-età, ir-razza, il-ġeografija, il-kategorija ta' NYHA (II/III), il-frazzjoni ta' tfigh 'il barra, il-funzjoni tal-kliewi, l-istorja tad-dijabete jew il-pessjoni gholja, it-terapija preċedenti għal insuffiċjenza tal-qalb u l-fibrillazzjoni atrijali.

Sacubitril/valsartan tejjeb is-sopravivenza bi tnaqqis sinjifikanti fil-mortalità minn kull kawża ta' 2.8% (sacubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19.8%). It-tnaqqis tar-riskju relattiv kien ta' 16% meta mqabbel ma' enalapril (ara Tabella 3).

Tabella 3 L-effett tat-trattament għall-punt aħhari kompost primarju, il-komponenti tiegħu u l-mortalità minn kull kawża fuq perjodu ta' segwitu medju ta' 27 xahar

	Sacubitril/ valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Proporzjon ta' periklu (95% CI)	Tnaqqis tar-riskju relattiv	valur p ***
Punt aħhari kompost primarju ta' mewt CV u ospitalizzazzjonijiet ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb *	914 (21.83)	1 117 (26.52)	0.80 (0.73, 0.87)	20%	0.0000002
Komponenti individwali tal-punt aħhari kompost primarju					
Mewt CV**	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71, 0.89)	20%	0.00004
L-ewwel ospitalizzazzjoni ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71, 0.89)	21%	0.00004
Punt aħhari sekondarju					
Mortalità minn kull kawża	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76, 0.93)	16%	0.0005

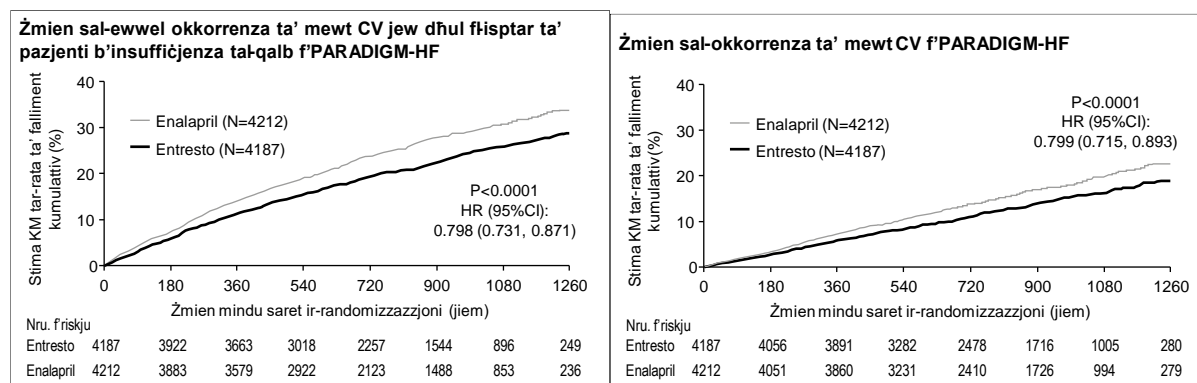
*Il-punt aħhari primarju kien definit bħala ż-żmien sal-ewwel avveniment ta' mewt CV jew ospitalizzazzjoni għall-pazjenti b'HF.

**Mewt CV tinkludi l-pazjenti kollha li mietu sad-data limitu, irrispettivament mill-ospitalizzazzjoni preċedenti.

***Valur p b'naħa waħda

[#] Sett ta' analiżi shiħa

Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier għall-punt aħhari kompost primarju u għall-komponent ta' mewt CV



TITRAZZJONI

TITRAZZJONI kien studju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà mifruq fuq 12-il ġimġha f' 538 pazjent b'insuffiċjenza kronika tal-qalb (NYHA tal-kategorija II–IV) u disfunzjoni sistolika (frazzjoni ventrikulari tax-xellug ta' tfigh 'il barra $\leq 35\%$) naivi għat-terapija b'inibitur ta' ACE jew ARB jew fuq dozi li jvarjaw ta' inibituri ta' ACE jew ARBs qabel id-dhul fl-istudju. Il-pazjenti rċevew doża tal-bidu ta' sacubitril/valsartan ta' 50 mg darbtejn kuljum u kienu titrati 'l fuq għal 100 mg darbtejn kuljum, imbagħad għad-doża fil-mira ta' 200 mg darbtejn kuljum, b'reġimen ta' 3 ġimġhat jew ta' 6 ġimġhat.

Aktar pazjenti li kienu naivi għat-terapija preċedenti b'inibitur ta' ACE jew ARB jew fuq terapija b'doża baxxa (ekwivalenti għal < 10 mg enalapril/jum) setgħu jilhq u jzommu d-doża ta' sacubitril/valsartan 200 mg meta kienu titrati 'l fuq għal 6 ġimġhat (84.8%) versus 3 ġimġhat (73.6%). B'mod ġenerali, 76% tal-pazjenti laħqu u żammew id-doża fil-mira ta' sacubitril/valsartan 200 mg darbtejn kuljum mingħajr ebda interruzzjoni tad-doża jew titrazzjoni 'l isfel fuq medda ta' 12-il ġimġha.

Popolazzjoni pedjatrika

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, studju ta' fażi 3, kien studju multinazzjonali, randomizzat u double-blind li qabbel sacubitril/valsartan u enalapril fi 375 pazjent pedjatriku ta' età minn xahar sa < 18 -il sena b'insuffiċjenza tal-qalb minhabba disfunzjoni sistolika fil-ventrikulu tax-xellug (LVEF ta' $\leq 45\%$ jew tqassir frazzjonali ta' $\leq 22.5\%$). L-għan primarju kien li jiġi ddeterminat jekk sacubitril/valsartan kienx superjuri għal enalapril f'pazjenti pedjatriki b'HF tul perjodu ta' trattament ta' 52 ġimġha fuq il-bażi ta' punt aħhari ta' klassifikazzjoni globali. Il-punt aħhari primarju ta' klassifikazzjoni globali kien derivati permezz tal-klassifikazzjoni tal-pazjenti (eżitu minn l-aġħar għall-aħjar) fuq il-bażi ta' avvenimenti kliniċi bħal mewt, bidu ta' appoġġ tal-ħajja mekkaniku, tqegħid fuq il-lista għal trapjant tal-qalb urġenti, aggravament tas-sintomi ta' HF, kejl tal-kapaċità funzjonali (punteġġi NYHA/ROSS), u s-sintomi ta' HF irrapportati mill-pazjent (Skala tal-Impressjoni Globali tal-Pazjent [PGIS - *Patient Global Impression Scale*]). Pazjenti b'ventrikuli tal-lemin sistemiki jew ventrikuli waħdanija u pazjenti b'kardjomijopatija restrittiva jew ipertrofika kienu esklużi mill-istudju. Id-doża ta' manteniment fil-mira ta' sacubitril/valsartan kienet ta' 2.3 mg/kg darbtejn kuljum f'pazjenti pedjatriki ta' età minn xahar sa < 3.1 mg/kg darbtejn kuljum f'pazjenti ta' età minn sena sa < 18 -il sena b'doża massima ta' 200 mg darbtejn kuljum. Id-doża ta' manteniment fil-mira ta' enalapril kienet ta' 0.15 mg/kg darbtejn kuljum f'pazjenti pedjatriki ta' età minn xahar sa < 0.2 mg/kg darbtejn kuljum f'pazjenti ta' età minn sena sa < 18 -il sena b'doża massima ta' 10 mg darbtejn kuljum.

Fl-istudju, 9 pazjenti kienu f'età minn xahar sa < 3 snin, 61 pazjent kienu f'età minn sena sa < 5 snin, 85 pazjent kienu f'età minn sentejn sa < 6 snin u 220 pazjent kienu f'età minn 6 snin sa < 18 -il sena. Fil-linja bażi, 15.7% tal-pazjenti kienu fil-klassi I tal-NYHA/ROSS, 69.3% kienu fil-klassi II, 14.4% kienu fil-klassi III u 0.5% kienu fil-klassi IV. Il-LVEF kienet ta' 32%. Il-kawżi sottostanti l-aktar komuni tal-insuffiċjenza tal-qalb kienu relatati ma' kardjomijopatija (63.5%). Qabel il-partecipazzjoni fl-istudju, il-pazjenti kienu ttrattati l-aktar komunement b'inibituri ta' ACE/ARBs (93%), beta-blockers (70%), antagonisti ta' aldosterone (70%), u dijuretiċi (84%).

Il-Mann-Whitney Odds tal-punt aħhari primarju ta' klassifikazzjoni globali kien ta' 0.907 (95% CI 0.72, 1.14), numerikament favur ta' sacubitril/valsartan (ara Tabella 4). Sacubitril/valsartan u enalapril urew titjib klinikament rilevanti komparabbli fil-punti aħharin sekondarji tal-bidla fil-klassi ta' NYHA/ROSS u fil-punteġġ PGIS imqabbel mal-linja bażi. F'ġimġha 52, il-bidliet fil-klassi funzjonali ta' NYHA/ROSS mil-linja bażi kienu: imtejba f'37.7% u 34.0%; mhux mibdula f'50.6% u 56.6%; aġħar fi 11.7% u 9.4% tal-pazjenti għal sacubitril/valsartan u enalapril rispettivament. B'mod simili, il-bidliet fil-punteġġ PGIS mil-linja bażi kienu: imtejba f'35.5% u 34.8%; mhux mibdula fi 48.0% u 47.5%; aġħar f'16.5% u 17.7% tal-pazjenti għal sacubitril/valsartan u enalapril rispettivament. NT-proBNP kien sostanzjalment inqas mil-linja bażi fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-kobor tat-tnaqqis ta' NT-proBNP b'Entresto kien simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'insuffiċjenza tal-qalb f'PARADIGM-HF. Minhabba l-eżiti mtejba ta' sacubitril/valsartan u t-tnaqqis ta' NT-proBNP f'PARADIGM-HF, it-tnaqqis ta' NT-proBNP flimkien mat-titjib sintomatiku u funzjonali mil-linja bażi osservati f'PANORAMA-HF kienu meqjusa bħala bażi raġonevoli biex jiġi konkluż li kien hemm

benefiċċji kliniċi f'pazjenti pedjatriċi b'insuffiċjenza tal-qalb. Kien hemm ftit wisq pazjenti ta' età inqas minn sena biex tiġi evalwata l-effikaċja ta' sacubitril/valsartan f'dan il-grupp ta' età.

Tabella 4 Effett tat-trattament għall-punt aħhari primarju ta' klassifikazzjoni globali f'PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Effett tat-trattament
Punt aħhari primarju ta' klassifikazzjoni globali	Probabbiltà ta' riżultat favorevoli (%) [*]	Probabbiltà ta' riżultat favorevoli (%) [*]	Probabbiltajiet ^{**} (95% CI)
	52.4	47.6	0.907 (0.72, 1.14)

^{*}Il-probabbiltà ta' riżultat favorevoli jew il-probabbiltà ta' Mann-Whitney (MWP) għat-trattament mogħti kienet stmata abbażi tal-percentwal ta' rebh f'paraguni f'pari ta' puntegg ta' rank globali bejn pazjenti ttrattati b'sacubitril/valsartan kontra pazjenti ttrattati b'enalapril (kull puntegg oghla jgħodd bhala rebha waħda u kull puntegg ugwali bhala nofs rebha).

^{**}Il-Mann-Whitney Odds kien ikkalkulat bhala l-MWP stmat għal enalapril diviż bl-MWP stmat għal sacubitril/valsartan, bi probabbiltajiet ta' <1 favur ta' sacubitril/valsartan u >1 favur ta' enalapril.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-valsartan li hemm f'sacubitril/valsartan huwa aktar bijodisponibbli mill-valsartan f'formulazzjonijiet ta' pilloli kummerċjalizzati oħrajn; 26 mg, 51 mg u 103 mg ta' valsartan f'sacubitril/valsartan huwa ekwivalenti għal 40 mg, 80 mg u 160 mg ta' valsartan f'formulazzjonijiet ta' pilloli kummerċjalizzati oħrajn, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' sacubitril/valsartan kienet evalwata f'pazjenti pedjatriċi b'insuffiċjenza tal-qalb ta' età minn xahar sa <sena u minn sena sa <18-il sena u indikat li l-profil farmakokinetiku ta' sacubitril/valsartan f'pazjenti pedjatriċi u adulti huwa simili.

Popolazzjoni adulta

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, sacubitril/valsartan jiddissoċja f'valsartan u l-promediċina sacubitril. Sacubitril ikompli jiġi metabolizzat fil-metabolita attiva LBQ657. Dawn jilhqu l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma f'sagħtejn, siegħa u sagħtejn, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà orali assoluta ta' sacubitril u valsartan hija stmata li hija ta' aktar minn 60% u 23%, rispettivament.

Wara dożaġġ darbtejn kuljum ta' sacubitril/valsartan, il-livelli fi stat stabbli ta' sacubitril, LBQ657 u valsartan jintlaħqu fi tlett ijiem. Fi stat stabbli, sacubitril u valsartan ma jakkumulawx b'mod sinjifikanti, filwaqt li LBQ657 jakkumula b'1.6 darbiet. L-għoti mal-ikel m'għandu l-ebda impatt klinikament sinjifikanti fuq l-espożizzjonijiet sistemiċi ta' sacubitril, LBQ657 u valsartan. sacubitril/valsartan jista' jingħata mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Distribuzzjoni

Sacubitril, LBQ657 u valsartan huma marbutin hafna mal-proteini fil-plażma (94-97%). Abbażi tal-paragun tal-espożizzjonijiet fil-plażma u fis-CSF, LBQ657 jaqsam il-barriera ematoencefalika sa ċertu punt limitat (0.28%). Il-volum medju ta' distribuzzjoni evidenti ta' valsartan u sacubitril kien minn 75 litru sa 103 litru, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Sacubitril huwa faċilment konvertit għal LBQ657 permezz ta' carboxylesterases 1b u 1c; LBQ657 ma jkomplix jiġi metabolizzat sa punt sinjifikanti. Valsartan huwa metabolizzat minimament, hekk kif 20% biss tad-doża tiġi rkuprata bhala metaboliti. Għet identifikata metabolita ta' hydroxyl ta' valsartan fi plażma f'konċentrazzjonijiet baxxi (<10%).

Minhabba li l-metaboliżmu medjat b'enzima CYP450 ta' sacubitril u valsartan huwa minimu, l-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jhallu impatt fuq l-enzimi CYP450 mhux mistenni li jhalli impatt fuq il-farmakokinetiċi.

Waqf studji *in vitro* dwar il-metaboliżmu ntwera li l-probabbiltà ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra abbażi ta' CYP450 hija baxxa għaladarba l-metaboliżmu ta' sacubitril/valsartan permezz tal-enzimi ta' CYP450 huwa limitat. Sacubitril/valsartan ma jqanqalx jew ma jinibixxix l-enzimi ta' CYP450.

Eliminazzjoni

Wara għoti mill-ħalq, 52-68% ta' sacubitril (primarjament bħala LBQ657) u ~13% ta' valsartan u l-metaboliti tiegħu jitneħħew fl-awrina; 37-48% ta' sacubitril (primarjament bħala LBQ657) u 86% ta' valsartan u l-metaboliti tiegħu jitneħħew fl-ippurgar.

Sacubitril, LBQ657 u valsartan jiġu eliminati mill-plażma b'nofs ħajja medja ta' eliminazzjoni ($T_{1/2}$) ta' madwar 1.43 siegħa, 11.48 siegħa u 9.90 siegħa, rispettivament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' sacubitril, LBQ657 u valsartan kienu approssivament lineari fuq medda tad-doża ta' sacubitril/valsartan ta' 24 mg sacubitril/26 mg valsartan sa 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Ġiet osservata korrelazzjoni bejn il-funzjoni renali u l-espożizzjoni sistemika għal LBQ657 f'pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif sa gravi L-esponiment għal LBQ657 f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ($30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u sever ($15 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) kien 1.4 darbjet u 2.2 darbjet oġhla meta mqabbel ma' pazjenti b'indeboliment renali ħafif ($60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), l-akbar grupp ta' pazjenti rreġistrati f'PARADIGM-HF. L-esponiment għal valsartan kien simili f'pazjenti b'indeboliment renali moderat u sever meta mqabbel ma' pazjenti b'indeboliment renali ħafif. Ma twettaq ebda studju f'pazjenti li għaddejjin minn dijalizi. Madankollu, LBQ657 u valsartan huma marbuta ħafna mal-proteini fil-plażma u, għalhekk, mhux probabbli li dawn jitneħħew b'mod effettiv permezz ta' dijalizi.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat, l-espożizzjonijiet ta' sacubitril żdiedu b'1.5- u 3.4 darbjet, ta' LBQ657 żdiedu b'1.5- u 1.9 darbjet u ta' valsartan żdiedu b'1.2 u 2.1 darbjet, rispettivament, imqabbla ma' daww f'individwi f'saħħithom. Madankollu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat, l-espożizzjonijiet tal-konċentrazzjonijiet ħielsa ta' LBQ657 żdiedu b'1.47 u 3.08 darbjet, rispettivament, u l-espożizzjonijiet tal-konċentrazzjonijiet ħielsa ta' valsartan żdiedu b'1.09 darbjet u 2.20 darba, rispettivament, imqabbla ma' daww f'individwi f'saħħithom. sacubitril/valsartan ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi, ċirrozi tal-marrara jew kolestaži (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

L-effett tas-sess

Il-farmakokinetiċi ta' sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 u valsartan) huma simili bejn individwi maskili u femminili.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku (inklużi studji b'komponenti ta' sacubitril u valsartan u/jew sacubitril/valsartan) ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u l-fertilità, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Il-fertilità, ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp

It-trattament b' sacubitril/valsartan matul l-organogenezi rriżulta f' zieda fil-letalità embrijufetali fil-firien f' doži ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/jum (≤ 0.72 darba mid-doża massima rrakkomandata għall-bniedem [MRHD] fuq il-baži tal-AUC) u fil-fniek f' doži ≥ 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/jum (2 darbiet u 0.03 darbiet mid-MRHD fuq il-baži tal-AUC ta' valsartan u LBQ657, rispettivament). Huwa teratogeniku bbażat fuq incidenza baxxa ta' idroċefalija tal-fetu, assoċjata ma' doži tossiċi għall-omm, li kienet osservata fil-fniek f' doża ta' sacubitril/valsartan ta' ≥ 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/jum. Anormalitajiet kardjovaskulari (il-biċċa l-kbira kardjomegalija) kienu osservati fil-feti tal-fniek b' doża mhux tossika għall-omm (1.46 mg sacubitril/1.54 mg valsartan/kg/jum). Zieda żgħira f' żewġ varjazzjonijiet skeletriċi tal-fetu (sternebra sfurmata, ossifikazzjoni bilaterali tal-isternebra) kienet osservata fil-fniek b' doża ta' sacubitril/valsartan ta' 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/jum. L-effetti embrijufetali avversi ta' sacubitril/valsartan huma attribwiti għall-attività tal-antagonist tar-riċettur tal-anġjotensina (ara sezzjoni 4.6).

It-trattament b' Sacubitril matul l-organogenezi rriżulta f' letalità embrijufetali u tossiċità embrijufetali (tnaqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu u malformazzjonijiet skeletali) fil-fniek f' doži assoċjati mat-tossiċità materna (500 mg/kg/jum; 5.7 darbiet aktar mill-MRHD abbaži ta' LBQ657 AUC). Ittardjar ġeneralizzat ħafif fl-ossifikazzjoni kien osservat b' doži ta' > 50 mg/kg/jum. Din is-sejba mhux ikkunsidrata negattiva. Ma ġiet osservata ebda evidenza ta' tossiċità embrijufetali jew teratogeniċità f' firien ikkurati b' sacubitril. Il-livell bla effett ħażin osservat (NOAEL) embrijufetali għal sacubitril kien mill-inqas 750 mg/kg/jum fil-firien u 200 mg/kg/jum fil-fniek (2.2 darbiet aktar mill-MRHD abbaži ta' LBQ657 AUC).

L-istudji tal-iżvilupp prenatali u postnatali fil-firien, li twettqu b' sacubitril f' doži għoljin sa 750 mg/kg/jum (2.2 darbiet aktar mill-MRHD fuq il-baži tal-AUC) u b' valsartan f' doži sa 600 mg/kg/jum (0.86 darba mill-MRHD fuq il-baži tal-AUC), jindikaw li t-trattament b' sacubitril/valsartan matul l-organogenezi, il-ġestazzjoni u t-treddiġh jista' jaffettwa l-iżvilupp u s-sopravivenza tal-frieħ.

Sejbiet oħrajn ta' qabel l-użu kliniku

Sacubitril/valsartan

L-effetti ta' sacubitril/valsartan fuq il-koncentrazzjonijiet tal-amilojde- β fis-CSF u t-tessut tal-moħħ kienu evalwati f' xadini cynomolgus żgħar (fl-età ta' 2-4 snin) ikkurati b' sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/jum) għal ġimgħatejn. F'dan l-istudju, it-tneħħija tas-CSF A β fix-xadini cynomolgus naqset, billi zied il-livelli A β 1-40, 1-42 u 1-38 tas-CSF; ma kien hemm ebda zieda korrispondenti fil-livelli A β fil-moħħ. Ma ġewx osservati zidiet fis-CSF A β 1-40 u 1-42 fi studju fuq voluntiera umani f' saħħithom mifruq fuq ġimgħatejn (ara sezzjoni 5.1). Barra minn hekk, fi studju tat-tossiċità li sar fuq xadini cynomolgus ikkurati b' sacubitril/valsartan f' doża ta' 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/jum għal 39 ġimgħa, ma kien hemm ebda evidenza għall-preżenza ta' plakek amilojde fil-moħħ. Il-kontenut ta' amilojde, madankollu, ma tkejjilx b' mod kwantitattiv f' dan l-istudju.

Sacubitril

F'firien żgħar ikkurati b'sacubitril (minn 7 ijiem sa 70 jum wara t-twelid), kien hemm tnaqqis fl-izvilupp tal-massa tal-għadam u fl-elongazzjoni tal-għadam b'rabta mal-età f'madwar darbtejn l-esponiment AUC għall-metabolit attiv ta' sacubitril, LBQ657, ibbażat fuq id-doża klinika pedjatrika ta' sacubitril/valsartan ta' 3.1 mg/kg darbtejn kuljum. Il-mekkaniżmu għal dawn is-sejbiet fil-firien żgħar, u bħala konsegwenza r-rilevanza għall-popolazzjoni pedjatrika tal-bniedem, mhux magħrufa. Studju dwar firien adulti wera biss effett inibitorju temporanju minimu fuq id-densità minerali tal-għadam iżda mhux fuq kwalunkwe parametru ieħor rilevanti għat-*tkabbir* tal-għadam, li jissuggerixxi li ma hemm ebda effett rilevanti ta' sacubitril fuq l-għadam f'popolazzjonijiet ta' pazjenti adulti taħt kundizzjonijiet normali. Madankollu, ma tistax tiġi eskluża interferenza temporanja hafifa ta' sacubitril mal-fażi bikrija ta' fejqan ta' ksur fl-adulti. Tagħrif kliniku f'pazjenti pedjatriċi (l-istudju PANORAMA-HF) ma wera l-ebda evidenza li sacubitril/valsartan għandu impatt fuq il-piż tal-gisem, it-tul, iċ-ċirkomferenza tar-ras u r-rata ta' ksur. Id-densità tal-għadam ma gietx imkejla f'dan l-istudju. Madankollu, *data* pedjatrika fit-tul dwar it-*tkabbir* (għadam) u r-rati ta' ksur mhijiex disponibbli.

Valsartan

F'firien żgħar ikkurati b'valsartan (minn 7 ijiem sa 70 jum wara t-twelid), dozi baxxi daqs 1 mg/kg/jum ipproduċew bidliet persistenti u irriversibbli fil-kliewi li jikkonsistu f'nefropatija tubulari (xi drabi akkumpanjata minn nekrozi epiteljali tubulari) u twessigh tal-pelvi. Dawn il-bidliet fil-kliewi jirrapprezentaw effett farmakoloġiku esaġerat mistenni ta' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu l-anġjotensina u mblukkaturi tat-tip 1 tal-anġjotensina II; tali effetti jiġu osservati jekk il-firien jiġu kkurati matul l-ewwel 13-il jum tal-ħajja. Dan il-perjodu jikkoinċidi mas-36 ġimgħa ta' ġestazzjoni fil-bnedmin, li xi drabi jiġu estiżi sa 44 ġimgħa wara l-konċepiment fil-bnedmin. Il-maturazzjoni funzjonali tal-kliewi hija proċess li jibqa' għaddej fl-ewwel sena ta' ħajja fil-bnedmin. Bħala konsegwenza, rilevanza klinika f'pazjenti pedjatriċi li għandhom età ta' inqas minn sena ma tistax tiġix eskluża, filwaqt li t-tagħrif ta' qabel l-użu kliniku ma jindika l-ebda thassib għas-sigurtà għal pazjenti pedjatriċi li għandhom iktar minn sena.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-granijiet

Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous
Talc

Il-kisja b'rita

Basic butylated methacrylate copolymer
Talc
Stearic acid
Sodium laurilsulfate

Komponent tal-qoxra tal-kapsula

Entresto 6 mg/6 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)

Entresto 15 mg/16 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide, isfar(E172)

Linka tal-istampar

Shellac
Propylene glycol
Iron oxide, red (E172)
Soluzzjoni tal-ammonia (koncentrata)
Potassium hydroxide

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jirrikjedi ebda kundizzjoni speċjali għat-temperatura tal-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Folji tal-PA/ALu/PVC

Entresto 6 mg/6 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu

Daqs tal-pakkett: 60 kapsula

Entresto 15 mg/16 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu

Daqs tal-pakkett: 60 kapsula

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti u dawk li jieħdu ħsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jifhem l-kapsula(i) b'attenzjoni biex jevitaw it-tixrid jew id-dispersjoni tal-kontenut tal-kapsula fl-arja. Huwa rakkomandat li jżommu l-kapsula wieqfa bl-għatu kkulurit fil-quċċata u li jiġbdu l-għatu 'l bogħod mill-korp tal-kapsula.

Il-kontenut tal-kapsula għandu jixxerred fuq kuċċarina jew tnejn ta' ikel artab f'kontenitur żgħir.

L-ikel li fih il-granijiet għandu jiġi kkunsmat minnufih.

Il-qxur vojta tal-kapsuli għandhom jintremew minnufih.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Entresto 6 mg/6 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu

EU/1/15/1058/024

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Novembru 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 25 Ġunju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Pilloli miksija b'rita

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Granijiet f'kapsuli biex jinfethu

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 24 mg/26 mg fiha 24.3 mg sacubitril u 25.7 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
196 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1058/001	28 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/008	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/009	20 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/010	56 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/018	196 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita, forma mqassra aċċettata, jekk meħtieġ għal raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 24 mg/26 mg fiha 24.3 mg sacubitril u 25.7 mg valsartan (bhala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 196 (7 pakketti ta' 28) pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1058/017 196 pillola miksija b'rita (7 pakketti ta' 28)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita, forma mqassra aċċettata, jekk meħtiegħ għal raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 24 mg/26 mg fiha 24.3 mg sacubitril u 25.7 mg valsartan (bhala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegh wahdu.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU1/15/1058/017

196 pillola miksija b'rita (7 pakketti ta' 28)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita, forma mqassra aċċettata, jekk meħtiegħ għal raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 24 mg/26 mg pilloli
sacubitril/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 49 mg/51 mg fiha 48.6 mg sacubitril u 51.4 mg valsartan (bhala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita
196 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1058/002	28 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/003	56 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/011	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/012	20 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/019	168 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/020	196 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita, forma mqassra aċċettata, jekk meħtiegħ għal raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 49 mg/51 mg fiha 48.6 mg sacubitril u 51.4 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 168 (3 pakketti ta' 56) pilloli miksija b'rita

Pakkett b'ħħhafna: 196 (7 pakketti ta' 28) pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1058/004	168 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 56)
EU/1/15/1058/013	196 pillola miksija b'rita (7 pakketti ta' 28)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita, forma mqassra aċċettata, jekk meħtiegħ għal raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 49 mg/51 mg fiha 48.6 mg sacubitril u 51.4 mg valsartan (bhala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegh wahdu.
56 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegh wahdu.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU1/15/1058/004	168 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 56)
EU/1/15/1058/013	196 pillola miksija b'rita (7 pakketti ta' 28)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita, forma mqassra aċċettata, jekk meħtiegħ għal raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 49 mg/51 mg pilloli
sacubitril/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 97 mg/103 mg fiha 97.2 mg sacubitril u 102.8 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita
196 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1058/005	28 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/006	56 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/014	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/015	20 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/021	168 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1058/022	196 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita, forma mqassra aċċettata, jekk meħtiegħ għal raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 97 mg/103 mg fiha 97.2 mg sacubitril u 102.8 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 168 (3 pakketti ta' 56) pilloli miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 196 (7 pakketti ta' 28) pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1058/007	168 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 56)
EU/1/15/1058/016	196 pillola miksija b'rita (7 pakketti ta' 28)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita, forma mqasra aċċettata, jekk meħtiegħ għal raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 97 mg/103 mg fiha 97.2 mg sacubitril u 102.8 mg valsartan (b'hala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegh wahdu.
56 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegh wahdu.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1058/007	168 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 56)
EU/1/15/1058/016	196 pillola miksija b'rita (7 pakketti ta' 28)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita, forma mqassra aċċettata, jekk meħtieġ għal raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 97 mg/103 mg pilloli
sacubitril/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 6 mg/6 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 4 granijiet ekwivalenti għal 6.1 mg sacubitril u 6.4 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet miksija b'rita

60 kapsula kull waħda fiha 4 granijiet

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Iftaħ il-kapsula u xerred il-granijiet fuq l-ikel.
Tiblax il-kapsuli.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1058/023

60 kapsula kull waħda fiha 4 granijiet

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 6 mg/6 mg granijiet

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 6 mg/6 mg granijiet
sacubitril/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiblox kapsuli.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 15 mg/16 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 10 granijiet ekwivalenti għal 15.18 mg sacubitril u 16.07 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet miksija b'rita

60 kapsula kull waħda fiha 10 granijiet

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Iftaħ il-kapsula u xerred il-granijiet fuq l-ikel.
Tiblax il-kapsuli.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1058/024 60 kapsula kull waħda fiha 10 granijiet

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entresto 15 mg/16 mg granijiet

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entresto 15 mg/16 mg granijiet
sacubitril/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiblox kapsuli.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Entresto 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita
Entresto 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita
Entresto 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Entresto u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Entresto
3. Kif għandek tiehu Entresto
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Entresto
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Entresto u għalxiex jintuża

Entresto huwa medicina tal-qalb li fiha inibitur ta' neprilysin ta' ricettur tal-angjotensina. Huwa jwassal żewġ sustanzi attivi, sacubitril u valsartan.

Entresto jintuża biex jittratta tip ta' insufficjenza tal-qalb fit-tul fl-adulti, fit-tfal u fl-adolessenti (ta' sena u ikbar).

Din it-tip ta' insufficjenza tal-qalb isseħħ meta l-qalb tkun dgħajfa u ma tkunx tista' tippompja bizżejjed demm fil-pulmuni u fil-bqija tal-ġisem. L-aktar sintomi komuni ta' insufficjenza tal-qalb huma qtugħ ta' nifs, letargija, għeja u nefha fl-għaksa.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Entresto

Tihux Entresto

- jekk inti allerġiku għal sacubitril, valsartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tiehu xi tip ieħor ta' medicina msejha inibitur ta' enzima ta' konverżjoni tal-angjotensina (ACE) (pereżempju enalapril, lisinopril jew ramipril) li tintuża biex tikkura pressjoni għolja tad-demmm jew insuffiċjenza tal-qalb. Jekk kont qed tiehu inibitur ta' ACE, stenna 36 siegħa wara li tiehu l-aħħar doża qabel ma tibda tiehu Entresto (ara "Medicini oħra u Entresto").
- jekk qatt kellek reazzjoni msejha angjoedima (nefha mgħaġġla taħt il-ġilda f'żoni bħall-wieċ, il-griżmejn, id-dirġajn u r-riglejn li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jekk nefha fil-griżmejn timblokka l-passaġġ tan-nifs meta ħadt inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċettur tal-angjotensina (ARB - *angiotensin receptor blocker*) (bħal valsartan, telmisartan jew irbesartan).
- jekk għandek storja ta' angjoedima li hija ereditarja jew li l-kawża tagħha mhix magħrufa (idjopatika).
- jekk għandek id-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi u qed tingħata trattament b'medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demmm li fiha aliskiren (ara "Medicini oħra u Entresto").
- jekk għandek marda tal-fwied gravi.
- jekk għandek tqala ta' aktar minn 3 xhur (ara "Tqala u treddigh").

Jekk wahda minn dawn tapplika għalik, tihux Entresto u kellem lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu jew waqt li tkun qed tiehu Entresto:

- jekk qed tiehu trattament b'imblukkatur ta' riċettur tal-angjotensina (ARB) jew b'aliskiren (ara "Tihux Entresto").
- jekk qatt xi darba kellek angjoedima (ara "Tihux Entresto" u sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- jekk għandek pressjoni tad-demmm baxxa jew qed tiehu xi medicini oħrajn li jnaqqsu l-pressjoni tad-demmm tiegħek (pereżempju, medicina li żżid il-produzzjoni tal-awrina (dijuretiku) jew jekk qed issofri minn rimettar jew dijarrea, speċjalment jekk għandek età ta' 65 sena jew aktar, jew jekk għandek marda tal-kliewi u pressjoni baxxa.
- jekk għandek marda tal-kliewi.
- jekk qed tbatu minn deidrazzjoni.
- jekk l-arterja tal-kliewi tiegħek djieqet.
- jekk għandek marda tal-fwied.
- jekk iġġarrab allucinazzjonijiet, paranoja jew tibdil fil-mod kif normalment torqod waqt li qed tiehu Entresto.
- jekk għandek iperkalemija (livelli għoljin ta' potassium fid-demmm).
- jekk tbatu minn insuffiċjenza tal-qalb ikklassifikata bħala NYHA klassi IV (ma tistax twettaq xi attività fiżika mingħajr skumdità u jista' jkollok sintomi anki meta tistrieħ).

Jekk wahda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, avża lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Entresto.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-ammont ta' potassium u sodium fid-demmm tiegħek f'intervalli regolari matul it-trattament b'Entresto. Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek fil-bidu tat-trattament u meta d-doži jiżdiedu.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lit-tfal ta' età taħt is-sena minhabba li hija ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età. Entresto granijiet (minflok pilloli) huma disponibbli għall-ġhoti fi tfal ta' età ta' sena u ikbar b'piz tal-ġisem inqas minn 40 kg.

Mediċini oħra u Entresto

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Jista' jkun hemm bżonn li tbidel id-doża, li tieħu prekawzjonijiet oħrajn, jew saħansitra li tieqaf tieħu waħda mill-mediċini. Dan huwa partikolarment importanti għall-mediċini li ġejjin:

- inibituri ta' ACE. Tiegħu Entresto ma' inibituri ta' ACE. Jekk kont qed tieħu inibitur ta' ACE, stenna 36 siegħa wara li tieħu l-aħħar doża tal-inibitur ta' ACE qabel tibda tieħu Entresto (ara "Tiegħu Entresto"). Jekk tieqaf tieħu Entresto, stenna 36 siegħa wara li tieħu l-aħħar doża ta' Entresto qabel tibda tieħu inibitur ta' ACE.
- mediċini oħrajn li jintużaw għat-trattament ta' insuffiċjenza tal-qalb jew pressjoni tad-demm baxxa, bħal imblukkaturi ta' riċettur tal-aŋġjotensina jew aliskiren (ara "Tiegħu Entresto").
- xi mediċini magħrufa bħala statini li jintużaw biex ibaxxu l-livelli għolja ta' kolesterol (pereżempju; atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil jew avanafil li huma mediċini li jintużaw għat-trattament ta' disfunzjoni erettili jew pressjoni għolja fil-pulmun.
- mediċini li jżidu l-ammont ta' potassium fid-demm. Dawn jinkludu supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, mediċini li ma jneħħux il-potassium u eparina.
- mediċini li jtaffu l-uġiġħ tat-tip imsejja mediċini anti-infjammatorji nonsteroidali (NSAIDs) jew inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (Cox-2). Jekk qed tieħu waħda minn dawn, jista' jkun li t-tabib tiegħek ikun irid jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek meta jibda jew jaġġusta t-trattament (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- lithium, mediċina li tintuża għat-trattament ta' xi tipi ta' mard psikjatriku.
- furosemide, mediċina li tappartjeni għat-tip magħruf bħala diuretici, li jintużaw sabiex iżidu l-ammont ta' awrina li tipproduċi.
- nitroglicerina, mediċina li tintuża għat-trattament ta' aŋġina pektoris.
- xi tipi ta' antibijotiċi (grupp ta' rifamycin), ciclosporin (li tintuża sabiex tipprevjeni r-rifjut mill-ġisem tal-organi trapjantati) jew antivirali bħal ritonavir (li tintuża għat-trattament tal-HIV/AIDS).
- metformin, mediċina li tintuża għat-trattament tad-dijabete.

Jekk waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, avża lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Entresto.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' toħroġ) tqila. It-tabib tiegħek normalment javżak biex tieqaf tieħu din il-mediċina qabel ma toħroġ tqila jew minnufih kif issir taf li inti tqila, u se jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflok Entresto.

Din il-mediċina mhux rakkomandata kmieni fit-tqala, u m'għandhiex tittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqila, għax tista' tikkawża ħsara serja fit-tarbija tiegħek jekk tintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġh

Entresto mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li jkunu qegħdin iredđġu. Avża lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tredda' jew wasalt biex tibda tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Qabel issuq vettura, tuża għodod jew thaddem magni, jew inkella twettaq attivitajiet oħrajn li jirrikjedu koncentrazzjoni, kun żgur li tkun taf kif jaffettwak Entresto. Jekk thossok sturdut/a jew għajjen/a ħafna waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, issuqx vettura, taqdifx ir-rota u thaddimx għodod jew magni.

Entresto fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 97 mg/103 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Entresto

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Adulti

Ġeneralment tibda billi tiehu 24 mg/26 mg jew 49 mg/51 mg darbtejn kuljum (pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija). It-tabib tiegħek jiddeċiedi d-doża tal-bidu eżatta tiegħek abbażi tal-medicini li kont qed tiehu qabel u l-pressjoni tad-demem. It-tabib tiegħek imbagħad jaġġusta d-doża (kull 2-4 ġimgħat) skont kif inti tirrispondi għat-trattament sakemm tinstab l-aħjar doża għalik.

Id-doża fil-mira li tiġi rakkomandata normalment hija ta' 97 mg/103 mg darbtejn kuljum (pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija).

Tfal u adolexxenti (ta' età ta' sena u ikbar)

It-tabib tiegħek (jew tat-tifel/tifla tiegħek) se jiddeċiedi d-doża tal-bidu fuq il-baži tal-piż tal-ġisem u fatturi oħra inklużi medicini li ttiehdu qabel. It-tabib se jaġġusta d-doża kull 2-4 ġimgħat sakemm tinstab l-aħjar doża.

Entresto għandu jittiehed darbtejn kuljum (pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija).

Entresto pilloli miksija b'rita mhux maħsuba biex jintużaw fi tfal li jiżnu inqas minn 40 kg. Hemm Entresto granijiet miksija b'rita disponibbli għal dawn il-pazjenti. Għal dawn il-pazjenti, granijiet ta' Entresto huma disponibbli.

Pazjenti li qed jiehdu Entresto jistgħu jiżviluppaw pressjoni baxxa (sturdament, mejt), livell għoli ta' potassium fid-demem (li jiġi osservat meta t-tabib tiegħek jagħmel test tad-demem) jew tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi. Jekk jiġri dan, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' xi medicina oħra li qed tiehu, temporanjament inaqas id-doża ta' Entresto, jew iwaqqaf għal kollox it-trattament ta' Entresto.

Ibla' l-pilloli flimkien ma' tazza ilma. Tista' tiehu Entresto mal-ikel jew mhux mal-ikel. Mhuwiex irrakkomandat li taqsam jew tfarrak il-pilloli.

Jekk tiehu Entresto aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tkun ħadt wisq pilloli Entresto, jew jekk xi ħadd ieħor ikun ħa l-pilloli tiegħek, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk ikollok sturdament qawwi u/jew ħass ħazin, avża lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli u mtedd.

Jekk tinsa tiehu Entresto

Huwa rakkomandat li tiehu l-medicina tiegħek fl-istess ħin kull ġurnata. Madankollu, jekk tinsa tiehu doża, sempliċiment għandek tiehu d-doża li jmiss fil-ħin skedat. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Entresto

It-twaqqif tat-trattament tiegħek b'Entresto jista' jwassel biex il-kundizzjoni tiegħek tmur għall-agħar. Tiqafx tiehu l-medicina tiegħek sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekundarji jistghu jkunu serji

- Ieqaf hu Entresto u fittex attenzjoni medika immedjata jekk tinnota xi nefha tal-wicċ, tax-xufftejn, tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, li tista' tikkawza diffikultajiet biex tiehu n-nifs jew biex tibra'. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' anġioedima (effett sekundarju mhux komuni li – jista' jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Effetti sekundarji possibbli oħrajn:

Jekk kwalunkwe wiehed mill-effetti sekundarji mniżżla hawn taht isir gravi, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- pressjoni tad-demmm baxxa, li tista' tikkawza sintomi ta' sturdament, u tqallighr (pressjoni baxxa)
- livell għoli ta' potassium fid-demmm, muri f'test tad-demmm (iperkalemija)
- funzjoni tal-kliewi mnaqqsa (indeboliment tal-kliewi)

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- sogħla
- sturdament
- dijarrea
- livell baxx ta' ċelloli tad-demmm ħomor, muri f'test tad-demmm (anemija))
- għeja
- inabilità (akuta) tal-kliewi li taħdem sew (insufficjenza renali)
- livell baxx ta' potassium fid-demmm, muri f'test tad-demmm (ipokalemija)
- uġiġħ ta' ras
- ħass ħażin (sinkope)
- debbulizza (astenja)
- tħossok ma tiflaħx (dardir)
- pressjoni tad-demmm baxxa (sturdament, mejt) meta tqum fuq saqajk minn bilqieghda jew mimdud
- gastrite (uġiġħ fl-istonku, dardir)
- tħoss kollox idur bik (vertigo)
- livell baxx ta' zokkor fid-demmm, muri f'test tad-demmm (ipoglicemija)

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- reazzjoni allergika b'raxx jew ħakk (sensittività eċċessiva)
- sturdament meta tqum minn bilqieghda għal bilwieqfa (sturdament posturali)
- livell baxx ta' sodium fid-demmm muri f'test tad-demmm (iponatrija)

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- tara, tisma' jew tħoss affarijiet li mhumiex hemm (allucinazzjonijiet)
- tibdil fil-mod kif normalment torqod (disturbi fl-irqad)

Rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 000)

- paranoja

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Entresto

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi ħsara fil-pakkett jew jekk hemm sinjali ta' xi tbaġħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Entresto

- Is-sustanzi attivi huma sacubitril u valsartan.
 - Kull pillola miksija b'rita ta' 24 mg/26 mg fiha 24.3 mg sacubitril u 25.7 mg valsartan (bħala kumpless ta' melħ tas-sodju ta' sacubitril valsartan).
 - Kull pillola miksija b'rita ta' 49 mg/51 mg fiha 48.6 mg sacubitril u 51.4 mg valsartan (bħala kumpless ta' melħ tas-sodju ta' sacubitril valsartan).
 - Kull pillola miksija b'rita ta' 97 mg/103 mg fiha 97.2 mg sacubitril u 102.8 mg valsartan (bħala kumpless ta' melħ tas-sodju ta' sacubitril valsartan).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra fil-qalba tal-pillola huma microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa, crospovidone, magnesium stearate (oriġini veġetali), talc u silica colloidal anidridu (ara t-tmiem tas-sezzjoni 2 taħt "Entresto fih is-sodium").
- Il-kisjiet tal-pilloli ta' 24 mg/26 mg u ta' 97 mg/103 mg fihom hypromellose, titanium dioxide (E171), Macrogol (4000), talc, iron oxide aħmar (E172) u iron oxide iswed (E172).
- Il-kisja tal-pillola ta' 49 mg/51 mg fiha hypromellose, titanium dioxide (E171), Macrogol (4000), talc, iron oxide aħmar (E172) u iron oxide isfar (E172).

Kif jidher Entresto u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Entresto 24 mg/26 mg huma pilloli ovali ta' lewn vjola u abjad b'"NVR" fuq naħa waħda u "LZ" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 13.1 mm x 5.2 mm.

Il-pilloli miksija b'rita Entresto 49 mg/51 mg huma pilloli ovali ta' lewn isfar pallidu b'"NVR" fuq naħa waħda u "L1" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 13.1 mm x 5.2 mm.

Il-pilloli miksija b'rita Entresto 97 mg/103 mg huma pilloli ovali ta' lewn roża ċar b'"NVR" fuq naħa waħda u "L11" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 15.1 mm x 6.0 mm.

Il-pilloli jiġu f'pakketti li fihom 14, 20, 28, 56, 168 jew 196 pillola u f'pakketti b'ħafna li fihom 7 kaxex, kull waħda fiha 28 pillola. Il-pilloli ta' 49 mg/51 mg u ta' 97 mg/103 mg jiġu wkoll f'pakketti b'ħafna li fihom 3 kaxex, kull waħda fiha 56 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Entresto 6 mg/6 mg graniijiet f' kapsuli biex jinfethu Entresto 15 mg/16 mg graniijiet f' kapsuli biex jinfethu sacubitril/valsartan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek (jew lit-tifel/tifla tiegħek) biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok (jew it-tifel/tifla tiegħek ikollha) xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Entresto u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) ma tieħu Entresto
3. Kif għandek tieħu Entresto
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Entresto
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Entresto u għalxiex jintuza

Entresto huwa medicina tal-qalb li fiha inibitur ta' neprilysin ta' ricettur tal-angjotensina. Huwa jwassal żewġ sustanzi attivi, sacubitril u valsartan.

Entresto jintuza biex jittratta tip ta' insufficjenza tal-qalb fit-tul fit-tfal u l-adolesxenti (ta' età ta' sena u ikbar).

Din it-tip ta' insufficjenza tal-qalb isseħħ meta l-qalb tkun dgħajfa u ma tkunx tista' tippompja biżżejjed demm fil-pulmuni u fil-bqija tal-ġisem. L-aktar sintomi komuni ta' insufficjenza tal-qalb huma qtugħ ta' nifs, letargija, għeja u nefha fl-għaksa.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma inti (jew it-tifel/tifla tieghek) tiehu Entresto

Tihux Entresto

- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) allergiku għal sacubitril, valsartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) qed tiehu xi tip iehor ta' medicina msejha inibitur ta' enzima ta' konverżjoni tal-angjotensina (ACE) (pereżempju enalapril, lisinopril jew ramipril), li tintuża tikkura pressjoni għolja tad-demmm jew insuffiċjenza tal-qalb. Jekk kont qed tiehu inibitur ta' ACE, stenna 36 siegħa wara li tiehu l-aħħar doża qabel ma tibda tiehu Entresto (ara "Medicini oħra u Entresto").
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) qatt kelkom reazzjoni msejha angjoedima (nefha mgħagġla taht il-ġilda f'żoni bħall-wiċċ, il-grizmejn, id-dirġhajj u r-riglejn li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jekk nefha fil-grizmejn timblokka l-passaġġ tan-nifs) meta ħadt inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċettur tal-angjotensina (ARB - *angiotensin receptor blocker*) (bħal valsartan, telmisartan jew irbesartan).
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) għandek storja ta' angjoedima li hija ereditarja jew li l-kawża tagħha mhix magħrufa (idjopatika).
- jekk għandek (jew it-tifel/tifla għandha) id-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi u qed tingħata trattament b'medicina li tbaxxi l-pessjoni tad-demmm li fiha aliskiren (ara "Medicini oħra u Entresto").
- jekk għandek (jew it-tifel/tifla tieghek għandha) mard tal-fwied gravi.
- jekk għandek (jew it-tifla tieghek għandha) tqala ta' aktar minn 3 xhur (ara "Tqala u treddigh").

Jekk wahda minn dawn tapplika għalik, tihux Entresto u kellem lit-tabib tieghek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel tiehu jew waqt li tkun qed tiehu Entresto:

- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) qed tiehu trattament b'imblukkatur ta' riċettur tal-angjotensina (ARB) jew b'aliskiren (ara "Tihux Entresto").
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek kellha) qatt xi darba kellek angjoedima (ara "Tihux Entresto" u sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- Jekk inti (jew it-tifel/tifla għandha) għandek pressjoni tad-demmm baxxa jew qed tiehu xi medicini oħrajn li jnaqqsu l-pessjoni tad-demmm tieghek (pereżempju, medicina li żżid il-produzzjoni tal-awrina (dijuretiku) jew jekk qed issofri minn rimettar jew dijarrea, speċjalment jekk għandek età ta' 65 sena jew aktar, jew jekk għandek marda tal-kliewi u pressjoni baxxa.
- jekk inti (jew it-tifel/tifla għandha) għandek marda tal-kliewi.
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) qed tbatu minn deidrazzjoni.
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) għandek l-arterja tal-kliewi djieqet.
- jekk inti (jew it-tifel/tifla għandha) għandek marda tal-fwied.
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) igġarrab allucinazzjonijiet, paranoja jew tibdil fil-mod kif normalment torqod, waqt li qed tiehu Entresto.
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) għandek iperkalemija (livelli għoljin ta' potassium fid-demmm).
- jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) tbatu minn insuffiċjenza tal-qalb ikklassifikata bħala NYHA klassi IV (ma tistax twettaq xi attività fiżika mingħajr skumdità u jista' jkollok sintomi anki meta tistrieħ).

Jekk wahda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, avża lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel tiehu Entresto.

It-tabib tieghek jista' jiċċekkja l-ammont ta' potassium u sodium fid-demmm tieghek f'intervalli regolari matul it-trattament b'Entresto. Barra minn hekk, it-tabib tieghek jista' jiċċekkja l-pessjoni tad-demmm tieghek fil-bidu tat-trattament u meta d-dozi jiżdienu.

Tfal (ta' età ta' inqas minn sena)

L-użu fit-tfal ta' età ta' inqas minn sena mhux rakkomandat. Hemm esperjenza limitata dwar l-użu fit-tfal f'dan il-grupp ta' età. Entresto pilloli miksija b'rita huma disponibbli għal tfal li jiżnu aktar minn 40 kg.

Mediċini oħra u Entresto

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qegħdin tiehdu, haċtu dan l-aħħar jew tistgħu tiehdu xi mediċini oħra. Jista' jkun hemm bżonn li tbiddel id-doża, li tiehdu prekawzjonijiet oħrajn, jew saħansitra li tieqaf tiehdu waħda mill-mediċini. Dan huwa partikolarment importanti għall-mediċini li ġejjin:

- inibituri ta' ACE. Tiħux Entresto ma' inibituri ta' ACE. Jekk kont qed tiehdu inibitur ta' ACE, stenna 36 siegħa wara li tiehdu l-aħħar doża tal-inibitur ta' ACE qabel tibda tiehdu Entresto (ara "Tiħux Entresto"). Jekk tieqaf tiehdu Entresto, stenna 36 siegħa wara li tiehdu l-aħħar doża ta' Entresto qabel tibda tiehdu inibitur ta' ACE.
- mediċini oħrajn li jintużaw għat-trattament ta' insuffiċjenza tal-qalb jew pressjoni tad-demem baxxa, bħal imblukkaturi ta' riċettur tal-aŋġjotensina jew aliskiren (ara "Tiħux Entresto").
- xi mediċini magħrufa bħala statini li jintużaw biex ibaxxu l-livelli għolja ta' kolesterol (perezempju; atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil jew avanafil li huma mediċini li jintużaw għat-trattament ta' diġfunzjoni erettili jew pressjoni għolja fil-pulmun.
- mediċini li jżidu l-ammont ta' potassium fid-demem. Dawn jinkludu supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, mediċini li ma jneħħux il-potassium u eparina.
- mediċini li jtaffu l-uġiġħ tat-tip imsejja mediċini anti-infjammatorji nonsteroidali (NSAIDs) jew inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (Cox-2). Jekk qed tiehdu waħda minn dawn, jista' jkun li t-tabib tiegħek ikun irid jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek meta jibda jew jaġġusta t-trattament (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- lithium, mediċina li tintuża għat-trattament ta' xi tipi ta' mard psikjatriku.
- furosemide, mediċina li tappartjeni għat-tip magħruf bħala dijuretiċi, li jintużaw sabiex iżidu l-ammont ta' awrina li tipproduċi.
- nitroglicerina, mediċina li tintuża għat-trattament ta' angina pektoris.
- xi tipi ta' antibijotiċi (grupp ta' rifamycin), ciclosporin (li tintuża sabiex tipprevjeni r-rifjut mill-ġisem tal-organi trapjantati) jew antivirali bħal ritonavir (li tintuża għat-trattament tal-HIV/AIDS).
- metformin, mediċina li tintuża għat-trattament tad-dijabete.

Jekk waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, avża lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehdu Entresto.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehdu din il-mediċina.

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew it-tifla tiegħek) (jew jekk tista' toħroġ) tqila. It-tabib tiegħek normalment javżak biex tieqaf tiehdu din il-mediċina qabel ma toħroġ tqila jew minnufih kif issir taf li inti tqila, u se jagħtik parir biex tiehdu mediċina oħra minflok Entresto.

Din il-mediċina mhux rakkomandata kmieni fit-tqala, u m'għandhiex tittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqila, għax tista' tikkawża ħsara serja fit-tarbija tiegħek jekk tintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddiġh

Entresto mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li jkunu qegħdin iredđgħu. Avża lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tredda' jew wasalt biex tibda tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Qabel issuq vettura, tuża għodod jew thaddem magni, jew inkella twettaq attivitajiet oħrajn li jirrikjedu konċentrazzjoni, kun żgur li tkun taf kif jaffettwak Entresto. Jekk thossok sturdut/a jew għajjen/a hafna waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, issuqx vettura, taqdifx ir-rota u thaddimx għodod jew magni.

Entresto fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 97 mg/103 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Entresto

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek (jew tat-tifel/tifla tiegħek) se jiddeċiedi d-doża tal-bidu fuq il-baži tal-piż tal-ġisem u fatturi oħra inklużi medicini li ttiehdu qabel. It-tabib se jaġġusta d-doża kull 2-4 ġimgħat sakemm tinstab l-aħjar doża.

Entresto għandu jittiehed darbtejn kuljum (darba filgħodu u darba filgħaxija).

Ara l-istruzzjonijiet dwar l-użu għal kif għandek tipprepara u tiehu Entresto granijiet.

Pazjenti li qed jiehdu Entresto jistgħu jiżviluppaw pressjoni baxxa (sturdament, mejt), livell għoli ta' potassium fid-dem (li jiġi osservat meta t-tabib tiegħek jagħmel test tad-dem) jew tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi. Jekk jiġri dan, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' xi medicina oħra li inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) qed tiehu, temporanjament inaqas id-doża ta' Entresto, jew iwaqqaf għal kollox it-trattament ta' Entresto.

Jekk tiehu Entresto aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tkun ħadt (jew it-tifel/tifla tiegħek tkun ħadet) wisq granijiet Entresto, jew jekk xi hadd ieħor ikun ħa l-granijiet tiegħek, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk ikollok (jew it-tifel/tifla tiegħek ikollha) sturdament qawwi u/jew hass ħazin, avża lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli u mtedd.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinsa tiehu Entresto

Huwa rrakkomandat li tiehu l-medicina tiegħek fl-istess hin kull ġurnata. Madankollu, jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinsa tiehu doża, sempliciment għandek tiehu d-doża li jmiss fil-hin skadat. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tieqaf tiehu Entresto

It-twaqqif tat-trattament tiegħek b'Entresto jista' jwassal biex il-kundizzjoni tiegħek tmur għall-agħar. Tiqafx tiehu l-medicina tiegħek sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekundarji jistghu jkunu serji

- Ieqaf hu Entresto u fittex attenzjoni medika immedjata jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tinnota xi nefha tal-wieċ, tax-xufftejn, tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, li tista' tikkawża diffikultajiet biex tiehu n-nifs jew biex tibra'. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' angjoedima (effett sekundarju mhux komuni li – jista' jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Effetti sekundarji possibbli oħrajn:

Jekk kwalunkwe wiehed mill-effetti sekundarji mnizzla hawn taht isir gravi, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- pressjoni tad-demmm baxxa, li tista tikkawża sintomi ta sturdament u tqalligh (pressjoni baxxa)
- livell għoli ta' potassium fid-demmm, muri f'test tad-demmm (iperkalemija)
- funzjoni tal-kliewi mnaqqsa (indeboliment tal-kliewi)

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- sogħla
- sturdament
- dijarrea
- livell baxx ta' ċelloli tad-demmm ħomor, muri f'test tad-demmm (anemija)
- għeja
- inabbilità (akuta) tal-kliewi li taħdem sew (disturb tal-kliewi gravi)
- livell baxx ta' potassium fid-demmm, muri f'test tad-demmm (ipokalemija)
- uġiġħ ta' ras
- ħass ħażin (sinkope)
- debbulizza (astenja)
- tħossok ma tiflaħx (dardir)
- pressjoni tad-demmm baxxa (sturdament, mejt) meta tqum fuq saqajk minn bilqieghda jew mimdud
- gastrite (uġiġħ fl-istonku, dardir)
- tħoss kollox idur bik (vertigo)
- livell baxx ta' zokkor fid-demmm, muri f'test tad-demmm (ipoglicemija)

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- reazzjoni allergika b'raxx jew ħakk (sensittività eċċessiva)
- sturdament meta tqum minn bilqieghda għal bilwieqfa (sturdament posturali)
- livell baxx ta' sodium fid-demmm, muri f'test tad-demmm (iponatrija)

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- tara, tisma' jew tħoss affarijiet li mhumiex hemm (allucinazzjonijiet)
- tibdil fil-mod kif normalment torqod (disturb fl-irqad)

Rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 000)

- paranoja

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok (jew it-tifel/tifla tiegħek ikollha) xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Entresto

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi ħsara fil-pakkett jew jekk hemm sinjali ta' xi tbaġħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Entresto

- Is-sustanzi attivi huma sacubitril u valsartan.
 - Kull kapsula ta' Entresto 6 mg/6 mg granijiet f'kapsuli biex-tinfetaħ (granijiet fil-kapsula) fiha erba' granijiet ekwivalenti għal 6.1 mg sacubitril u 6.4 mg valsartan (bħala kumpless ta' melħ tas-sodium ta' sacubitril u valsartan).
 - Kull kapsula ta' Entresto 15 mg/16 mg granijiet f'kapsuli biex-tinfetaħ (granijiet fil-kapsula) fiha għaxar granijiet ekwivalenti għal 15.18 mg sacubitril u 16.07 mg valsartan (bħala kumpless ta' melħ tas-sodium ta' sacubitril u valsartan).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra tal-granijiet huma microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium stearat, silica colloidal anidru u talc.
- L-ingredjenti tal-kisja bir-rita huma butylated methacrylate copolymer bażiku, talc, stearic acid u sodium laurilsulfate (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 taħt 'Entresto fih is-sodium').
- L-ingredjenti tal-qoxra tal-kapsula huma hypromellose, titanium dioxide (E171), iron oxide (isfar) (E172) (Entresto 15 mg/16 mg biss) u linka tal-istampar.
 - L-ingredjenti tal-linka tal-istampar huma shellac, propylene glycol, iron oxide (aħmar) (E172), soluzzjoni tal-ammonia (konċentrata) u potassium hydroxide.

Kif jidher Entresto u l-kontenut tal-pakkett

Entresto 6 mg/6 mg granijiet huma ta' lewn abjad għal kemxejn isfar, b'forma tonda, b'dijametru ta' madwar 2 mm u pprovduti f'kapsula. Il-kapsula tikkonsisti minn għatu abjad, immarkat b'"04" bl-aħmar u korp trasparenti, immarkat b'"NVR" bl-aħmar. Hemm vleggħa stampata kemm fuq il-korp kif ukoll fuq l-għatu.

Entresto 15 mg/16 mg granijiet huma ta' lewn abjad għal kemxejn isfar, b'forma tonda, b'dijametru ta' madwar 2 mm u pprovduti f'kapsula. Il-kapsula tikkonsisti minn għatu isfar, immarkat b'"10" bl-aħmar u korp trasparenti, immarkat b'"NVR" bl-aħmar. Hemm vleggħa stampata kemm fuq il-korp kif ukoll fuq l-għatu.

Entresto 6 mg/6 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu u Entresto 15 mg/16 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu huma pprovduti f'pakketti li fihom 60 kapsula.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

Novartis Farmaceutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Struzzjonijiet dwar kif tiehu Entresto 6 mg/6 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu u Entresto 15 mg/16 mg granijiet f'kapsuli biex jinfethu

Sabiex tkun żgur li qed tuża l-granijiet Entresto b'mod korrett għat-tifel/tifla tiegħek, huwa importanti li ssegwi dawn l-istruzzjonijiet. It-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek se juruk kif tagħmel dan. Staqsi li xi hadd minnhom jekk ikollok xi mistoqsijiet.

Il-granijiet Entresto jigu f'kapsuli u huma disponibbli f'żewġ qawwiet: granijiet ta' 6 mg/6 mg u granijiet ta' 15 mg/16 mg. Il-kapsuli huma ppakkjati f'kartun bil-folji. Inti tista' tircievi waħda mill-qawwiet jew it-tnejn li huma skont id-doża li t-tifel/tifla tiegħek tehtieg.

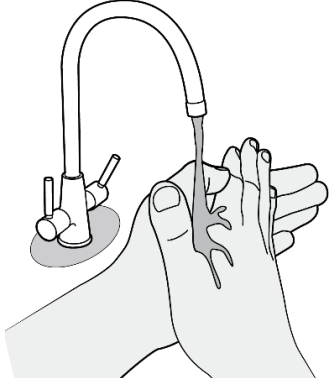
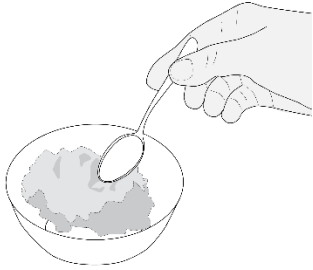
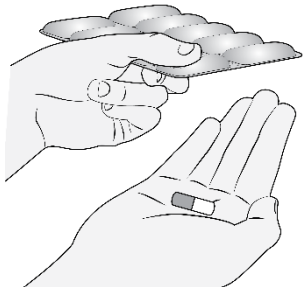
Inti tista' tagħraf id-differenza bejn iż-żewġ qawwiet mill-kulur tal-għatu tal-kapsula u n-numru stampat fuqhom.

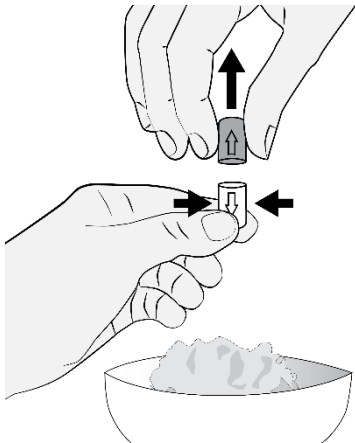
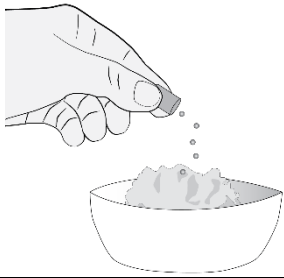

- Il-kapsula li fiha l-granijiet ta' 6 mg/6 mg għandha għatu abjad bin-numru 04 stampat fuqu.
- Il-kapsula li fiha l-granijiet ta' 15 mg/16 mg għandha għatu isfar bin-numru 10 stampat fuqu.

Il-kapsuli li fihom il-granijiet Entresto jridu jinfethu qabel l-użu.

TIBLAX il-kapsula shiha. TIBLAX il-qxur tal-kapsula vojta.

Jekk tuża ż-żewġ qawwiet tal-granijiet Entresto, kun żgur li tuża n-numru korrett ta' kapsuli ta' kull qawwa skont l-istruzzjonijiet tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek.

Pass 1	<ul style="list-style-type: none"> • Aħsel u xxotta idejk 	
Pass 2	<ul style="list-style-type: none"> • Poġġi l-oġġetti li ġejjin fuq wiċċ ċatt u nadif: <ul style="list-style-type: none"> ○ Skutella żgħira, kikkra jew mgharfa b'ammont żgħir ta' ikel artab li t-tifel/tifla tiegħek thobb. ○ Kartuna/i bil-folji bil-kapsuli li fihom il-granijiet Entresto. • Ara li għandek il-qawwa/qawwiet korretta/i tal-granijiet Entresto. 	
Pass 3	<ul style="list-style-type: none"> • Imbotta l-folja/i biex tneħhi l-kapsula/i. 	

<p>Pass 4</p>	<p>Iftaħ il-kapsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żomm il-kapsula wieqfa (bl-għatu kkulurit fil-quċcata) sabiex il-granijiet jkunu fil-qiegħ tal-kapsula. • Żomm il-kapsula f'it 'il fuq mill-ikel artab. • Aghfas bil-mod in-nofs tal-kapsula u iġbed f'it biex tissepara ż-żewġ itruf tal-kapsula. Hu hsieb biex ma twaqqax il-kontenut. 	
<p>Pass 5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Żvojt l-granijiet kollha mill-kapsula fuq l-ikel. • Kun żgur li ma taqbiżx xi granijiet. Irrepeti l-passi 4 u 5 jekk teħtieġ aktar minn kapsula waħda biex tilhaq id-doża preskritta. 	
<p>Pass 6</p>	<p>Itma' l-ikel bil-granijiet lit-tifel/tifla minnufih, u kun żgur li t-tifel/tifla tiekoll kolloxx.</p> <p>Kun żgur li t-tifel/tifla tiegħek ma togħmodx il-granijiet biex tevita bidla fit-toġhma.</p>	
<p>Pass 7</p>	<p>Armi l-qxur vojta tal-kapsula.</p>	