

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película
Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película
Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 24,3 mg de sacubitril e 25,7 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 48,6 mg de sacubitril e 51,4 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 97,2 mg de sacubitril e 102,8 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimidos)

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película biconvexo, branco violeta, com os cantos biselados, sem ranhura, gravado com “NVR” numa face e “LZ” na outra face. Comprimidos de dimensão aproximada de 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película biconvexo, amarelo claro, com os cantos biselados, sem ranhura, gravado com “NVR” numa face e “L1” na outra face. Comprimidos de dimensão aproximada de 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película biconvexo, rosa claro, com os cantos biselados, sem ranhura, gravado com “NVR” numa face e “L11” na outra face. Comprimidos de dimensão aproximada de 15,1 mm x 6,0 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Insuficiência cardíaca em adultos

Entresto está indicado em doentes adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida (ver secção 5.1).

Insuficiência cardíaca pediátrica

Entresto está indicado em crianças e adolescentes, com um ano de idade e mais velhos, para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com disfunção sistólica ventricular esquerda (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Considerações gerais

Entresto não deve ser coadministrado com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA). Não deve ser iniciado até 36 horas após a descontinuação da terapêutica com um inibidor da ECA, devido ao potencial risco de angioedema quando utilizado concomitantemente com um inibidor da ECA (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

O valsartan contido em Entresto é mais biodisponível do que o valsartan de outras formulações em comprimidos comercializadas (ver secção 5.2).

Se for esquecida uma dose, o doente deve tomar a dose seguinte no horário agendado.

Insuficiência cardíaca em adultos

A dose inicial recomendada de Entresto é um comprimido de 49 mg/51 mg duas vezes por dia, exceto nas situações descritas abaixo. A dose deve ser duplicada a cada 2-4 semanas até à dose que se pretende atingir de um comprimido de 97 mg/103 mg duas vezes por dia, de acordo com o tolerado pelo doente (ver secção 5.1).

Se os doentes apresentarem problemas de tolerabilidade (pressão arterial sistólica, PAS \leq 95 mmHg, hipotensão sintomática, hipercaliemia, disfunção renal), é recomendado ajuste posológico da medicação concomitante, redução temporária da dose ou descontinuação de Entresto (ver secção 4.4).

No estudo PARADIGM-HF, Entresto foi administrado conjuntamente com outras terapêuticas para a insuficiência cardíaca, em vez de um inibidor da ECA ou outro ARA (ver secção 5.1). Existe uma experiência limitada em doentes que não se encontram atualmente a tomar um inibidor da ECA ou um ARA ou a tomar doses baixas destes medicamentos, portanto é recomendada uma dose inicial de 24 mg/26 mg duas vezes por dia e titulação lenta da dose (duplicação a cada 3-4 semanas) para estes doentes (ver “TITRATION” na secção 5.1).

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com níveis de potássio sérico $>5,4$ mmol/l ou com PAS <100 mmHg (ver secção 4.4). Deve ser considerada uma dose inicial de 24 mg/26 mg duas vezes por dia para doentes com PAS ≥ 100 a 110 mmHg.

Insuficiência cardíaca pediátrica

A Tabela 1 mostra a dose recomendada para os doentes pediátricos. A dose recomendada deve ser tomada por via oral, duas vezes por dia. A dose deve ser aumentada a cada 2-4 semanas até à dose alvo, conforme tolerado pelo doente.

Os comprimidos revestidos por película de Entresto não são adequados para crianças que pesem menos de 40 kg. Para estes doentes, Entresto está disponível em granulado.

Tabela 1 Titulação de dose recomendada

Peso do doente	A administrar duas vezes por dia			
	Metade da dose inicial *	Dose inicial	Dose intermédia	Dose alvo
Doentes pediátricos com menos de 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Doentes pediátricos com pelo menos 40 kg, menos de 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Doentes pediátricos com pelo menos 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* É recomendada metade da dose inicial em doentes que não tenham estado a tomar um inibidor da ECA ou um ARA ou tenham estado a tomar doses baixas destes medicamentos, doentes que tenham compromisso renal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] <60 ml/min/1,73 m²) e doentes que tenham compromisso hepático moderado (ver populações especiais).

[#]0,8 mg/kg; 1,6 mg/kg; 2,3 mg/kg e 3,1 mg/kg referem-se à quantidade combinada de sacubitril e valsartan e devem ser administrados usando o granulado.

Em doentes que não estejam a tomar um inibidor da ECA ou um ARA, ou que estejam a tomar doses baixas destes medicamentos, é recomendada metade da dose inicial. Para doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia (administrada na forma de granulado). Após a iniciação, a dose deve ser aumentada para a dose inicial padrão seguindo o esquema de titulação de dose recomendado na Tabela 1 e ajustada a cada 3-4 semanas.

Por exemplo, um doente pediátrico pesando 25 kg que não tenha tomado anteriormente um inibidor da ECA deve iniciar com metade da dose inicial padrão, o que corresponde a 20 mg (25 kg x 0,8 mg/kg) duas vezes por dia, administrada na forma de granulado. Após arredondamento para o número mais próximo de cápsulas completas, isto corresponde a 2 cápsulas de 6 mg/6 mg de sacubitril/valsartan, duas vezes por dia.

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com níveis de potássio sérico >5,3 mmol/l ou com PAS <5º percentil para a idade do doente. Se os doentes apresentarem problemas de tolerabilidade (PAS <5º percentil para a idade do doente, hipotensão sintomática, hipercalemia, disfunção renal), recomenda-se o ajuste de medicações concomitantes, titular para redução de dose temporária ou a descontinuação de Entresto (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

A dose deve ser de acordo com a função renal do doente idoso.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60-90 ml/min/1,73 m²).

Deve ser considerada metade da dose inicial para doentes com compromisso renal moderado (TFGe 30-60 ml/min/1,73m²). Como a experiência clínica em doentes com compromisso renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) é muito limitada (ver secção 5.1), Entresto deve ser utilizado com precaução e recomenda-se metade da dose inicial. Em doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia (administrada na forma de granulado). Após a iniciação, a dose deve ser aumentada seguindo a titulação de dose recomendada a cada 2-4 semanas.

Não existe experiência em doentes com doença renal terminal e a utilização de Entresto não é recomendada.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico quando se utilizar Entresto em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação Child-Pugh A).

A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh B) ou com valores de aspartato transaminase (AST)/alanino transaminase (ALT) duas vezes superiores ao limite superior normal é limitada, Entresto deve ser utilizado com precaução nestes doentes e recomenda-se metade da dose inicial (ver secções 4.2 e 5.2). Em doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia (administrada na forma de granulado). Após a iniciação, a dose deve ser aumentada seguindo a titulação de dose recomendada a cada 2-4 semanas.

Entresto está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (classificação Child-Pugh C) (ver seção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Entresto em crianças com idade inferior a 1 ano não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Entresto pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água. Não é recomendado dividir ou esmagar os comprimidos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Uso concomitante com inibidores da ECA (ver secções 4.4 e 4.5). Entresto não deve ser administrado até 36 horas após a descontinuação da terapêutica com um inibidor da ECA.
- História conhecida de angioedema relacionada com a terapêutica com inibidor da ECA ou ARA (ver secção 4.4).
- Angioedema hereditário ou idiopático (ver secção 4.4).
- Uso concomitante com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes *mellitus* ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.4 e 4.5).
- Compromisso hepático grave, cirrose biliar e colestase (ver secção 4.2).
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

- A associação de sacubitril/valsartan com um inibidor da ECA é contraindicada devido ao aumento de risco de angioedema (ver secção 4.3). Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose da terapêutica com um inibidor da ECA. Se o tratamento com sacubitril/valsartan for interrompido, a terapêutica com um inibidor da ECA não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).
- A associação de sacubitril/valsartan com inibidores diretos da renina como o aliscireno não é recomendada (ver secção 4.5). A associação de sacubitril/valsartan com medicamentos contendo aliscireno é contraindicada em doentes com diabetes *mellitus* ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3 e 4.5).
- Entresto contém valsartan, e portanto não deve ser coadministrado com outro medicamento contendo ARA (ver secções 4.2 e 4.5).

Hipotensão

O tratamento não deve ser iniciado a não ser que a PAS seja ≥ 100 mmHg para doentes adultos ou $\geq 5^{\circ}$ percentil de PAS para a idade dos doentes pediátricos. Doentes com PAS abaixo destes valores não foram estudados (ver secção 5.1). Durante os estudos clínicos foram notificados casos de hipotensão sintomática em doentes adultos tratados com sacubitril/valsartan (ver secção 4.8), especialmente em doentes ≥ 65 anos de idade, doentes com doença renal e doentes com PAS baixa (<112 mmHg). Quando se iniciar a terapêutica, ou durante o ajuste da dose com sacubitril/valsartan, a pressão arterial deve ser monitorizada por rotina. Se ocorrer hipotensão, recomenda-se redução temporária ou descontinuação de sacubitril/valsartan (ver secção 4.2). Deve ser considerado o ajuste posológico de diuréticos, anti hipertensores concomitantes e o tratamento de outras causas de hipotensão (p. ex. hipovolemia). É mais provável que ocorra hipotensão sintomática se o doente apresentar depleção do volume, p. ex. por terapêutica diurética, restrição dietética de sal ou vômitos. A depleção de volume e/ou de sódio deve ser corrigida antes do início do tratamento com sacubitril/valsartan, no entanto, tal ação corretiva deve ser cuidadosamente ponderada comparativamente ao risco de sobrecarga de volume.

Compromisso renal

A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal. Os doentes com compromisso renal ligeiro e moderado têm maior risco de desenvolver hipotensão (ver secção 4.2). Existe experiência clínica muito limitada em doentes com compromisso renal grave (TFG estimada <30 ml/min/1,73 m²) e estes doentes podem ter um maior risco de hipotensão (ver secção 4.2). Não existe experiência em doentes com doença renal terminal e a utilização de sacubitril/valsartan não é recomendada.

Agravamento da função renal

A utilização de sacubitril/valsartan pode ser associada com a diminuição da função renal. O risco pode ser ainda aumentado por desidratação ou uso concomitante de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (ver secção 4.5). Deve ser considerado o ajuste posológico para uma dose inferior em doentes que desenvolvam uma diminuição da função renal clinicamente relevante.

Hipercalemia

O tratamento não deve ser iniciado se o nível de potássio sérico for $>5,4$ mmol/l em doentes adultos e $>5,3$ mmol/l em doentes pediátricos. A utilização de sacubitril/valsartan pode ser associada a um risco de hipercalemia aumentado, porém pode também ocorrer hipocaliemia (ver secção 4.8). É recomendada a monitorização do potássio sérico, especialmente em doentes que apresentam fatores de risco tais como compromisso renal, diabetes *mellitus* ou hipoaldosteronismo ou que têm uma dieta rica em potássio (ver secção 4.2). Caso os doentes tenham hipercalemia clinicamente significativa é recomendado ajuste da medicação concomitante, ou redução temporária da dose ou descontinuação. Se o nível de potássio sérico é $>5,4$ mmol/l deve ser considerada a descontinuação.

Angioedema

Tem sido notificado angioedema em doentes tratados com sacubitril/valsartan. Se ocorrer angioedema, sacubitril/valsartan deve ser imediatamente descontinuado e deve ser fornecida terapêutica e acompanhamento apropriados até à resolução completa e sustentada dos sinais e sintomas apresentados. Não deve ser administrado novamente. Nos casos de angioedema confirmado onde o edema esteve confinado à face e lábios, a condição foi geralmente resolvida sem tratamento, embora os anti-histamínicos tenham sido úteis no alívio dos sintomas.

Angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. Quando houver envolvimento da língua, glote ou laringe com probabilidade de causar obstrução das vias aéreas, deve ser administrada imediatamente terapêutica apropriada, p. ex. solução de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), e/ou medidas necessárias para garantir a desobstrução das vias respiratórias.

Doentes com antecedentes de angioedema não foram estudados. Como poderão ter maior risco de angioedema, recomenda-se precaução se sacubitril/valsartan for utilizado nestes doentes. Sacubitril/valsartan está contraindicado em doentes com história conhecida de angioedema relacionada com a terapêutica com um inibidor da ECA ou ARA, ou com angioedema hereditário ou idiopático (ver secção 4.3).

Doentes de raça negra tem suscetibilidade aumentada para desenvolver angioedema (ver secção 4.8).

Doentes com estenose da artéria renal

Sacubitril/valsartan pode aumentar a ureia sanguínea e os níveis de creatinina sérica em doentes com estenose da artéria renal bilateral ou unilateral. É necessária precaução em doentes com estenose da artéria renal e é recomendada a monitorização da função renal.

Doentes com classificação funcional IV da New York Heart Association (NYHA)

Deve ter-se precaução quando se inicia sacubitril/valsartan em doentes com classificação funcional IV da NYHA devido à limitada experiência clínica nesta população.

Peptídeo natriurético tipo B (BNP)

BNP não é um biomarcador adequado de insuficiência cardíaca em doentes tratados com sacubitril/valsartan porque é um substrato da neprilisina (ver secção 5.1).

Doentes com compromisso hepático

A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh B) ou com valores de AST/ALT duas vezes superiores ao limite superior normal é limitada. Nestes doentes, a exposição pode ser aumentada e a segurança não está estabelecida. Assim, recomenda-se precaução na utilização nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2). Sacubitril/valsartan está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (classificação Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

Doenças psiquiátricas

Eventos psiquiátricos, tais como alucinações, paranoia e alterações do sono, no contexto de eventos psicóticos, têm sido associados à utilização de sacubitril/valsartan. Se um doente sentir tais efeitos, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com sacubitril/valsartan.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 97 mg/103 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações resultando numa contra-indicação

Inibidores da ECA

O uso concomitante de sacubitril/valsartan com inibidores da ECA é contra-indicado, por poder aumentar o risco de angioedema pela inibição concomitante da neprilisina (NEP) e da ECA. Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose da terapêutica com um inibidor da ECA. A terapêutica com um inibidor da ECA não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.2 e 4.3).

Aliscireno

O uso concomitante de sacubitril/valsartan com medicamentos contendo aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3). A associação de sacubitril/valsartan com inibidores diretos da renina, como aliscireno não é recomendada (ver secção 4.4). A associação de sacubitril/valsartan com aliscireno está potencialmente associada a uma maior frequência de reações adversas, tais como hipotensão, hipercaliemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) (ver secções 4.3e 4.4).

Interações resultantes em utilização concomitante não recomendada

Sacubitril/valsartan contém valsartan, e portanto não deve ser coadministrado com outro medicamento contendo ARA (ver secção 4.4).

Interações que requerem precauções

Substratos OATP1B1 e OATP1B3, por ex.:estatinas

Os dados *in vitro* indicam que o sacubitril inibe os transportadores OATP1B1 e OATP1B3. Entresto pode, portanto, aumentar a exposição sistémica de substratos OATP1B1 e OATP1B3 como as estatinas. A coadministração de sacubitril/valsartan aumentou a C_{max} da atorvastatina e os seus metabolitos em até 2 vezes e a AUC em até 1,3 vezes. Recomenda-se precaução quando se coadministrar sacubitril/valsartan com estatinas. Não foram observadas interações clinicamente relevantes quando sinvastatina e Entresto foram coadministrados.

Inibidores PDE5 incluindo sildenafil

A adição de uma única dose de sildenafil a sacubitril/valsartan no estado estacionário em doentes com hipertensão foi associada a uma redução significativamente superior da pressão arterial comparativamente à administração de sacubitril/valsartan isoladamente. Portanto, recomenda-se precaução quando for iniciado sildenafil ou outro inibidor da PDE5 em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

Potássio

O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (triamtereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p. ex. espironolactona, eplerenona), suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos (tais como heparina) podem levar a aumentos do potássio sérico, e ao aumento da creatinina sérica. É recomendada a monitorização do potássio sérico se sacubitril/valsartan for coadministrado com estes fármacos (ver secção 4.4).

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2)

Em doentes idosos, doentes com depleção de volume (incluindo aqueles em terapêutica com diuréticos), ou doentes com a função renal comprometida, o uso concomitante de sacubitril/valsartan e AINE pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal. Portanto, é recomendada a monitorização da função renal ao iniciar ou modificar o tratamento em doentes tratados com sacubitril/valsartan que estão a tomar AINE concomitantemente (ver secção 4.4).

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA ou antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo sacubitril/valsartan. Portanto, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária, recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio. Se for utilizado também um diurético, o risco de toxicidade por lítio pode ser presumivelmente potenciado.

Furosemida

A coadministração de furosemida e sacubitril/valsartan não teve efeito sobre a farmacocinética de sacubitril/valsartan mas reduziu a C_{max} e AUC de furosemida em 50% e 28%, respetivamente. Embora não houvesse nenhuma mudança relevante no volume de urina, a excreção urinária de sódio foi reduzida às 4 horas e 24 horas após a coadministração. A dose média diária de furosemida não variou a partir dos valores iniciais até ao final do estudo PARADIGM-HF em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

Nitratos, por ex.: nitroglicerina

Não houve interação entre sacubitril/valsartan e nitroglicerina administrada por via intravenosa no que diz respeito à redução da pressão arterial. A coadministração de nitroglicerina e sacubitril/valsartan foi associada com uma diferença entre tratamentos de 5 bpm na frequência cardíaca em comparação com a administração de nitroglicerina isolada. Pode ocorrer um efeito semelhante na frequência cardíaca quando sacubitril/valsartan é coadministrado com nitratos sublinguais ou transdérmicos. Em geral, não é necessário ajuste de dose.

Transportadores OATP e MRP2

O metabolito ativo do sacubitril (LBQ657) e o valsartan são substratos OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3; valsartan é também um substrato MRP2. Assim, a coadministração de sacubitril/valsartan com inibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (por ex.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (por ex.: tenofovir, cidofovir) ou MRP2 (p. ex. ritonavir) podem aumentar a exposição sistémica de LBQ657 ou valsartan. Deve ser tida precaução adequada quando se inicie ou termine o tratamento concomitante com estes medicamentos.

Metformina

A coadministração de sacubitril/valsartan com metformina reduziu a C_{max} e a AUC da metformina em 23%. A relevância clínica destes resultados é desconhecida. Portanto, quando se inicia a terapêutica com sacubitril/valsartan em doentes tratados com metformina, o estado clínico do doente deve ser avaliado.

Sem interação significativa

Não foi observada nenhuma interação clinicamente significativa quando sacubitril/valsartan foi coadministrado com digoxina, varfarina, hidroclorotiazida, amlodipina, omeprazol, carvedilol ou com a associação de levonorgestrel/etinil estradiol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização de sacubitril/valsartan não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez e é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3).

Valsartan

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não tem sido conclusiva; no entanto, não pode ser excluído um pequeno aumento no risco. Ainda que não existam dados epidemiológicos controlados sobre o risco com ARA, podem existir riscos semelhantes para esta classe de medicamentos. A não ser que a terapêutica com ARA seja considerada essencial, as doentes a planejar engravidar devem mudar para uma terapêutica antihipertensiva alternativa, que tenha um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando se diagnostica gravidez, o tratamento com ARA deve ser imediatamente interrompido e, caso apropriado, iniciada terapêutica alternativa. A exposição a terapêutica com ARA durante os segundo e terceiro trimestres de gravidez é conhecida por induzir fetotoxicidade em humanos (função renal diminuída, oligohidrâmnios, retardamento da ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia).

Se a exposição a ARA tiver ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se verificação da função renal e crânio por ecografia. Os bebés cujas mães tomaram ARA devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipotensão (ver secção 4.3).

Sacubitril

Não existem dados sobre a utilização de sacubitril em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Sacubitril/valsartan

Não existem dados sobre a utilização de sacubitril/valsartan em mulheres grávidas. Estudos em animais com sacubitril/valsartan mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se sacubitril/valsartan é excretado no leite humano. Os componentes de Entresto, sacubitril e valsartan, foram excretados no leite de ratos em fase de aleitamento (ver secção 5.3). Devido ao risco potencial de reações adversas em recém-nascidos/lactentes, não é recomendado durante a amamentação. A decisão de abster-se da amamentação ou descontinuar Entresto durante a amamentação, deverá ter em conta a importância de sacubitril/valsartan para a mãe.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de sacubitril/valsartan na fertilidade humana. Não foi demonstrado prejuízo da fertilidade em estudos em ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de sacubitril/valsartan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas deverá ter em conta que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em adultos durante o tratamento com sacubitril/valsartan foram hipotensão (17,6%), hipercaliemia (11,6%) e comprometimento renal (10,1%) (ver secção 4.4). Foi notificado angioedema em doentes tratados com sacubitril/valsartan (0,5%) (ver descrição de reações adversas seleccionadas).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas em classes de sistemas de órgãos e depois por frequência, com as reações mais frequentes primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Designação preferencial	Frequência
Afeções do sangue e sistema linfático	Anemia	Frequentes
Afeções do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercaliemia*	Muito frequentes
	Hipocaliemia	Frequentes
	Hipoglicemia	Frequentes
	Hiponatremia	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Alucinações**	Raros
	Alterações do sono	Raros
	Paranoia	Muito raros
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Frequentes
	Cefaleias	Frequentes
	Síncope	Frequentes
	Tonturas posturais	Pouco frequentes
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Frequentes
Vasculopatias	Hipotensão*	Muito frequentes
	Hipotensão ortostática	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequentes
	Náuseas	Frequentes
	Gastrite	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Pouco frequentes
	Erupção cutânea	Pouco frequentes
	Angioedema*	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	Comprometimento renal*	Muito frequentes
	Insuficiência renal (insuficiência renal, insuficiência renal aguda)	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Frequentes
	Astenia	Frequentes

*Ver descrição de reações adversas seleccionadas.

**Incluindo alucinações auditivas e visuais

Descrição de reações adversas selecionadas

Angioedema

Angioedema tem sido relatado em doentes tratados com sacubitril/valsartan. No estudo PARADIGM-HF, foi relatado angioedema em 0,5% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan, em comparação com 0,2% dos doentes tratados com enalapril. A maior incidência de angioedema foi observada em doentes de raça negra tratados com sacubitril/valsartan (2,4%) e enalapril (0,5%) (ver secção 4.4).

Hipercaliemia e potássio sérico

No estudo PARADIGM-HF, foram notificadas hipercaliemia e concentrações de potássio séricas >5,4 mmol/l em 11,6% e 19,7% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan e em 14,0% e 21,1% dos doentes tratados com enalapril, respetivamente.

Pressão arterial

No estudo PARADIGM-HF, foram notificadas hipotensão e pressão arterial sistólica baixa clinicamente relevante (<90 mmHg e diminuição desde o valor inicial >20 mmHg) foram notificados em 17,6% e 4,76% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan em comparação com 11,9% e 2,67% dos doentes tratados com enalapril, respetivamente.

Compromisso renal

No estudo PARADIGM-HF, foi notificado compromisso renal em 10,1% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan e em 11,5% dos doentes tratados com enalapril.

População pediátrica

No estudo PANORAMA-HF, a segurança do sacubitril/valsartan foi avaliada num estudo aleatorizado, com controlo ativo, com a duração de 52 semanas de 375 doentes pediátricos com insuficiência cardíaca (IC), com idades entre 1 mês a <18 anos, comparativamente com enalapril. O perfil de segurança observado em doentes pediátricos com idades entre 1 mês a <18 anos que receberam tratamento com sacubitril/valsartan foi semelhante ao observado em doentes adultos. Os dados de segurança em doentes com idades entre 1 mês a <18 anos foi limitada.

Estão disponíveis dados de segurança em doentes pediátricos com compromisso hepático moderado ou compromisso renal moderado a grave.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem em humanos são limitados. Uma dose única de 583 mg sacubitril/617 mg valsartan e doses múltiplas de 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dias) foram estudadas em voluntários adultos saudáveis e foram bem toleradas.

O sintoma mais provável de sobredosagem é a hipotensão devido aos efeitos de sacubitril/valsartan na redução da pressão arterial. Deve ser administrado tratamento sintomático.

É improvável que o medicamento seja removido por hemodiálise devido à elevada ligação às proteínas (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Modificadores do eixo renina angiotensina; antagonistas dos recetores da angiotensina II, outras associações, código ATC: C09DX04

Mecanismo de ação

Sacubitril/valsartan, sendo um inibidor da neprilisina e do recetor da angiotensina apresenta um mecanismo de ação inibindo simultaneamente a neprilisina (endopeptidase neutra; NEP) via LBQ657, o metabolito ativo do pró-farmaco sacubitril, e bloqueando o recetor da angiotensina II tipo-1 (AT1) via valsartan. Os benefícios cardiovasculares complementares de sacubitril/valsartan em doentes com insuficiência cardíaca são atribuídos ao aumento de péptidos que são degradados pela neprilisina, tais como péptidos natriuréticos (PN), pelo LBQ657 e pela inibição simultânea dos efeitos da angiotensina II pelo valsartan. Os PN exercem os seus efeitos por ativação dos recetores de membrana guanilil ciclase, resultando num aumento das concentrações do segundo mensageiro de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que podem resultar em vasodilatação, natriurese e diurese, aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, inibição da libertação de renina e redução da atividade simpática, e efeitos anti-hipertroóficos e anti-fibróticos.

Valsartan inibe os efeitos cardiovasculares e renais prejudiciais da angiotensina II por bloqueio seletivo do recetor AT1, e inibe adicionalmente a libertação de aldosterona dependente da angiotensina II. Isto impede a ativação sustentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona que resultaria em vasoconstrição, retenção de sódio renal e fluidos, ativação do crescimento e proliferação celulares, e subsequente remodelação cardiovascular.

Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos farmacodinâmicos de sacubitril/valsartan foram avaliados após administrações de doses únicas e de doses múltiplas em indivíduos saudáveis e em doentes com insuficiência cardíaca, e são consistentes com a inibição simultânea da neprilisina e bloqueio do SRAA. Num estudo de 7 dias controlado por valsartan em doentes com fração de ejeção reduzida (IC-FER), a administração de sacubitril/valsartan resultou num aumento inicial na natriurese, cGMP urinária aumentada, e níveis diminuídos no plasma de péptido natriurético pró-auricular fração regional média (MR-proANP) e da porção N-terminal da pró-hormona do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) comparativamente a valsartan. Num estudo de 21 dias em doentes com IC-FER, sacubitril/valsartan aumentou significativamente ANP e cGMP na urina e cGMP no plasma, e reduziu NT-proBNP no plasma, aldosterona e endotelina-1 comparativamente com os valores iniciais. O recetor AT1 foi também bloqueado como evidenciado pela atividade aumentada da renina no plasma e concentração de renina no plasma. No estudo PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan reduziu NT-proBNP no plasma e aumentou BNP no plasma e cGMP na urina comparativamente com enalapril. No estudo PANORAMA-HF, observou-se uma redução no NT-proBNP às semanas 4 e 12 para sacubitril/valsartan (40,2% e 49,8%) e enalapril (18,0% e 44,9%) comparado com os valores basais. Os níveis de NT-proBNP continuaram a diminuir durante a duração do estudo com uma redução de 65,1% para sacubitril/valsartan e 61,6% para enalapril à semana 52 comparado com os valores basais. BNP não é um biomarcador adequado de insuficiência cardíaca em doentes tratados com sacubitril/valsartan porque BNP é um substrato neprilisina (ver secção 4.4). NT-proBNP não é um substrato da neprilisina e portanto é um biomarcador mais adequado.

Num estudo QTc completo em voluntários saudáveis do sexo masculino, doses únicas de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan e 583 mg sacubitril/617 mg valsartan não tiveram efeito na repolarização cardíaca.

A neprilisina é uma das múltiplas enzimas envolvidas na depuração da β -amiloide ($A\beta$) do cérebro e do líquido cefalorraquidiano (LCR). A administração de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan uma vez por dia durante duas semanas em voluntários saudáveis foi associada a um aumento de $A\beta$ 1-38 no LCR comparativamente a placebo; não houve alterações nas concentrações de $A\beta$ 1-40 e 1-42 no LCR. A relevância clínica destes dados não é conhecida (ver secção 5.3).

Eficácia e segurança clínicas

As doses de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg e 97 mg/103 mg são referidas nalgumas publicações como 50 mg, 100 mg ou 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, o estudo principal de fase 3, foi um estudo multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação de 8 442 doentes comparando sacubitril/valsartan a enalapril, ambos administrados em doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica, classe NYHA II-IV e fração de ejeção reduzida (fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE] $\leq 40\%$, alterada posteriormente para $\leq 35\%$) em adição a outras terapêuticas para insuficiência cardíaca. O parâmetro de avaliação primário foi o composto de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por insuficiência cardíaca (IC). Os doentes com PAS < 100 mmHg, compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) e compromisso hepático grave foram excluídos na triagem e, portanto, não estudados prospectivamente.

Antes da participação no estudo, os doentes estavam bem tratados com terapêutica padrão que incluía inibidores da ECA/ARA ($> 99\%$), bloqueadores beta (94%), antagonistas mineralocorticoides (58%) e diuréticos (82%). A duração média do acompanhamento foi de 27 meses e os doentes foram tratados até 4,3 anos.

Os doentes tiveram que descontinuar a terapêutica com inibidores da ECA ou ARA e entrar num período sequencial em ocultação simples onde receberam tratamento com enalapril 10 mg duas vezes por dia, seguido de um tratamento em ocultação simples com sacubitril/valsartan 100 mg duas vezes por dia, aumentando para 200 mg duas vezes por dia (ver secção 4.8 para descontinuações durante este período). Estes doentes foram depois aleatorizados para o período do estudo em dupla ocultação, durante o qual receberam sacubitril/valsartan 200 mg ou enalapril 10 mg duas vezes por dia [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

A média de idade da população estudada foi de 64 anos e 19% tinham 75 anos ou mais. Na aleatorização, 70% dos doentes eram da classe NYHA II, 24% eram da classe III e 0,7% de classe IV. A FEVE média foi de 29% e houve 963 (11,4%) doentes com FEVE inicial $> 35\%$ e $\leq 40\%$.

No grupo tratado com sacubitril/valsartan, 76% dos doentes permaneceram na dose que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia até ao fim do estudo (dose diária média de 375 mg). No grupo tratado com enalapril, 75% de doentes permaneceram na dose que se pretendia atingir de 10 mg duas vezes por dia até ao fim do estudo (dose diária média de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan foi superior a enalapril, reduzindo o risco de morte cardiovascular e hospitalizações para 21,8% comparativamente a 26,5% para doentes tratados com enalapril. As reduções absolutas de risco foram de 4,7% para o composto de morte CV ou hospitalização por IC, 3,1% para morte CV isolada e 2,8% para primeira HF hospitalização isolada. A redução do risco relativo foi 20% *versus* enalapril (ver Tabela 3). Este efeito foi observado cedo e manteve-se sustentado durante toda a duração do estudo (ver Figura 1). Ambos os componentes contribuem para a redução do risco. A morte súbita foi responsável por 45% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 20% nos doentes tratados com sacubitril/valsartan comparativamente aos doentes tratados com enalapril (HR 0,80, p=0,0082). A falha no bombeamento foi responsável por 26% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 21% nos doentes tratados com sacubitril/valsartan comparativamente aos doentes tratados com enalapril (*hazard ratio* [HR] 0,79, p=0,0338).

Esta redução de risco foi observada de uma forma consistente em todos os subgrupos incluindo: gênero, idade, raça, geografia, classe NYHA (II/III), fração de ejeção, compromisso renal, história de diabetes ou hipertensão, terapêutica prévia para insuficiência cardíaca, e fibrilhação auricular.

Sacubitril/valsartan melhorou a sobrevivência com uma redução significativa em 2,8% na mortalidade por todas as causas (sacubitril/valsartan: 17%, enalapril 19,8%). A redução do risco relativo foi de 16% comparativamente a enalapril (ver Tabela 3).

Tabela 3 Efeito do tratamento para o parâmetro de avaliação primário composto, seus componentes e mortalidade por todas as causas ao longo de um período de acompanhamento médio de 27 meses

	Sacubitril/ valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Hazard ratio (95% IC)	Redução do risco relativo	Valor p ***
Parâmetro de avaliação primário composto por morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Parâmetro de avaliação primário composto por morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca					
Morte CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Primeira hospitalização por insuficiência cardíaca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Parâmetro de avaliação secundário					
Mortalidade por todas as causas	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

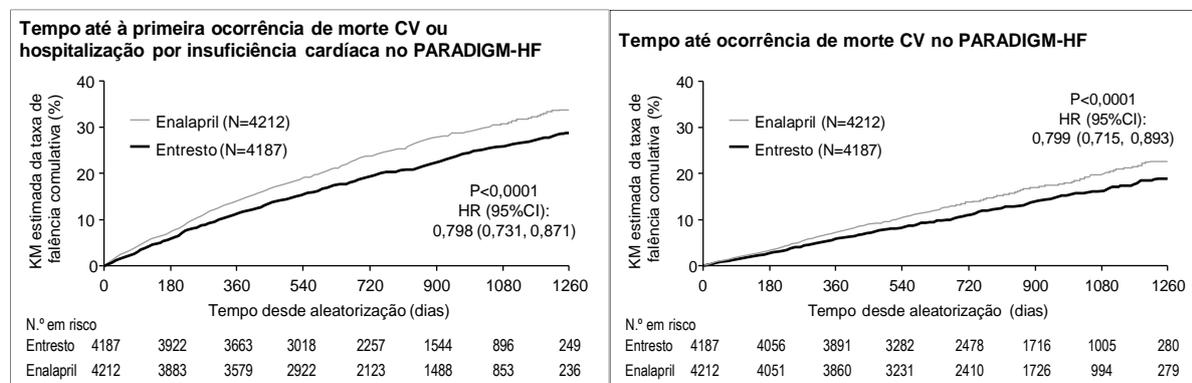
*O parâmetro de avaliação primário foi definido como o tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC.

**Morte CV inclui todos os doentes que morreram até à data de *cut-off* independentemente das hospitalizações anteriores.

***Valor p parcial

[#] Análise completa

Figura 1 Curva Kaplan-Meier para o parâmetro de avaliação primário composto e componente morte CV



TITRATION

TITRATION foi um estudo de segurança e tolerabilidade de 12 semanas em 538 doentes com insuficiência cardíaca crónica (classe NYHA II–IV) e disfunção sistólica (fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 35\%$) sem terapêutica prévia com inibidores da ECA ou ARA ou em doses variáveis de inibidores da ECA ou ARA antes da entrada no estudo. Os doentes receberam uma dose inicial de sacubitril/valsartan de 50 mg duas vezes por dia e foram titulados com aumento de dose até 100 mg duas vezes por dia, e subsequentemente até à dose que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia, com regime terapêutico de 3 ou 6 semanas.

A maioria dos doentes que não tinha feito terapêutica prévia com inibidores da ECA ou ARA ou que tinha feito terapêutica com doses baixas (equivalente a <10 mg de enalapril/dia) foram capazes de alcançar e manter sacubitril/valsartan 200 mg quando titulada durante 6 semanas (84,8%) *versus* 3 semanas (73,6%). No geral, 76% dos doentes alcançaram e mantiveram a dose de sacubitril/valsartan que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia sem qualquer interrupção ou redução de dose durante 12 semanas.

População pediátrica

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, um estudo de fase 3, foi um estudo multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação que comparou sacubitril/valsartan e enalapril em 375 doentes pediátricos com idades entre 1 mês a <18 anos com insuficiência cardíaca devida a disfunção sistólica ventricular esquerda sistémica (FEVE $\leq 45\%$ ou fração de encurtamento $\leq 22,5\%$). O objetivo primário foi determinar se sacubitril/valsartan foi superior a enalapril em doentes pediátricos com IC durante 52 semanas de duração de tratamento com base numa hierarquização global de parâmetros de avaliação. A hierarquização global dos parâmetros de avaliação primários foi derivada pela hierarquização dos doentes (pior-para-melhor resultado) com base em eventos clínicos tais como morte, início de suporte de vida mecânico, elegibilidade para transplante cardíaco, agravamento da IC, medidas de capacidade funcional (*scores* NYHA/ROSS), e sintomas de IC reportados pelos doentes (*Patient Global Impression Scale* [PGIS]). Doentes com ventrículos direitos sistémicos ou ventrículos únicos e doentes com cardiomiopatia restritiva ou hipertrófica foram excluídos do estudo. A dose de manutenção alvo de sacubitril/valsartan foi 2,3 mg/kg duas vezes por dia em doentes pediátricos com idades entre 1 mês a <1 ano e 3,1 mg/kg duas vezes por dia em doentes com idades entre 1 a <18 anos, com uma dose máxima de 200 mg duas vezes por dia. A dose de manutenção alvo de enalapril foi 0,15 mg/kg duas vezes por dia em doentes pediátricos com idades entre 1 mês a <1 ano e 0,2 mg/kg duas vezes por dia em doentes com idades entre 1 a <18 anos, com uma dose máxima de 10 mg duas vezes por dia.

No estudo, 9 doentes tinham idades entre 1 mês a <1 ano, 61 doentes tinham idades entre 1 ano a <2 anos, 85 doentes tinham idades entre 2 a <6 anos e 220 doentes tinham idades entre 6 a <18 anos. Na *baseline*, 15,7% dos doentes eram classe I NYHA/ROSS, 69,3% eram classe II, 14,4% eram classe III e 0,5% eram classe IV. A FEVE média foi 32%. As causas subjacentes de insuficiência cardíaca mais comuns foram relacionadas com cardiomiopatia (63,5%). Antes da participação no estudo, os doentes eram tratados mais comumente com inibidores da ECA/ARA (93%), beta-bloqueantes (70%), antagonistas da aldosterona (70%), e diuréticos (84%).

A probabilidade de Mann-Whitney para a hierarquização global do objetivo foi 0,907 (95% IC 0,72; 1,14), numericamente favorável ao sacubitril/valsartan (ver Tabela 4). O sacubitril/valsartan e o enalapril mostraram melhorias clinicamente relevantes comparáveis nos objetivos secundários de classe NYHA/ROSS e alteração do *score* PGIS em comparação com a *baseline*. À semana 52, as alterações da classe funcional NYHA/ROSS desde a *baseline* foram: melhoria em 37,7% e 34,0%; inalteradas em 50,6% e 56,6%; agravamento em 11,7% e 9,4% dos doentes para sacubitril/valsartan e enalapril, respetivamente. Do mesmo modo, as alterações do *score* PGIS desde a *baseline* foram: melhoria em 35,5% e 34,8%; inalteradas em 48,0% e 47,5%; agravamento em 16,5% e 17,7% dos doentes para sacubitril/valsartan e enalapril, respetivamente. O NT-proBNP foi substancialmente reduzido desde a *baseline* em ambos os grupos de tratamento. A magnitude da redução do NT-proBNP com Entresto foi semelhante à observada em doentes adultos com insuficiência cardíaca no estudo PARADIGM-HF. Uma vez que o sacubitril/valsartan melhorou os resultados e reduziu o NT-proBNP

no estudo PARADIGM-HF, as reduções no NT-proBNP conjugadas com as melhorias sintomáticas e funcionais desde a *baseline* observadas no estudo PANORAMA-HF foram consideradas como base razoável para inferir benefícios clínicos em doentes pediátricos com insuficiência cardíaca. Existiram muito poucos doentes com idade inferior a 1 ano para avaliar a eficácia de sacubitril/valsartan neste grupo etário.

Tabela 4 Efeito do tratamento para o objetivo primário de estratificação global no estudo PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Efeito do tratamento
Objetivo primário de hierarquização global	Probabilidade de resultado favorável (%)*	Probabilidade de resultado favorável (%)*	Probabilidades** (95% IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*A probabilidade de resultado favorável ou probabilidade de Mann-Whitney (MWP) para o tratamento administrado foi estimada com base na percentagem de ganhos em comparações emparelhadas do *score* de hierarquização global entre doentes tratados com sacubitril/valsartan *versus* doentes tratados com enalapril (cada *score* mais elevado conta como um ganho e um *score* igual conta como metade de ganho).

**As probabilidades de Mann-Whitney foram calculadas como a MWP estimada para enalapril dividida pela MWP estimada para sacubitril/valsartan, com probabilidades <1 em favor de sacubitril/valsartan e >1 em favor de enalapril.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O valsartan contido em sacubitril/valsartan é mais biodisponível do que o valsartan em outras formulações de comprimidos comercializadas; 26 mg, 51 mg e 103 mg de valsartan em sacubitril/valsartan é equivalente a 40 mg, 80 mg e 160 mg de valsartan em outras formulações de comprimidos comercializados, respetivamente.

População adulta

Absorção

Após a administração oral, sacubitril/valsartan dissocia-se em valsartan e no profármaco sacubitril. Sacubitril é posteriormente metabolizado no metabolito ativo LBQ657. Estes atingem as concentrações pico em 2 horas, 1 hora, e 2 horas, respetivamente. A biodisponibilidade oral absoluta de sacubitril e valsartan é estimada em mais do que 60% e 23%, respetivamente.

Após duas doses diárias de sacubitril/valsartan, os níveis de estado estacionário de sacubitril, LBQ657 e valsartan são alcançados em três dias. No estado estacionário, sacubitril e valsartan não acumulam significativamente, enquanto LBQ657 acumula 1,6 vezes. A administração com alimentos não tem impacto clinicamente significativo nas exposições sistémicas de sacubitril, LBQ657 e valsartan. Sacubitril/valsartan pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

Sacubitril, LBQ657 e valsartan ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (94-97%). Com base na comparação das exposições de plasma e LCR, LBQ657 atravessa a barreira hemato-encefálica até uma extensão limitada (0,28%). O volume de distribuição aparente médio de valsartan e sacubitril foi de 75 litros a 103 litros, respetivamente.

Biotransformação

Sacubitril é facilmente convertido em LBQ657 por carboxilesterases 1b e 1c; LBQ657 não é posteriormente metabolizado numa extensão significativa. Valsartan é minimamente metabolizado, pois apenas cerca de 20% da dose é recuperada como metabolitos. Um metabolito hidroxil de valsartan foi identificado no plasma a baixas concentrações (<10%).

Pelo metabolismo mediado por enzimas CYP450 de sacubitril e valsartan ser mínimo, a coadministração de medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP450 não é expectável que impacte a farmacocinética.

Os estudos de metabolização *in vitro* indicam que o potencial para interações medicamentosas relacionadas com o CYP450 é reduzido, visto que a metabolização de sacubitril/valsartan pelas enzimas do complexo CYP450 é limitada. Sacubitril/valsartan não induz ou inibe as enzimas do complexo CYP450.

Eliminação

Após administração oral, 52-68% de sacubitril (primeiramente como LBQ657) e ~13% de valsartan e seus metabolitos são excretados na urina; 37-48% de sacubitril (primeiramente como LBQ657) e 86% de valsartan e seus metabolitos são excretados nas fezes.

Sacubitril, LBQ657 e valsartan são eliminados do plasma com uma semivida de eliminação ($T_{1/2}$) de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas, e 9,90 horas, respetivamente.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de sacubitril, LBQ657 e valsartan foram aproximadamente lineares nos intervalos de dose testados de sacubitril/valsartan de 24 mg sacubitril/26 mg valsartan a 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Populações especiais

Idosos

A exposição a LBQ657 e valsartan é aumentada em indivíduos com idade superior a 65 anos em 42% e 30%, respetivamente comparativamente a indivíduos jovens.

Compromisso renal

Observou-se uma correlação entre a função renal e a exposição sistémica a LBQ657 em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A exposição de LBQ657 em doentes com compromisso renal moderado ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e grave ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) foi 1,4 vezes e 2,2 vezes superior em comparação com doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), o maior grupo de doentes incluídos no PARADIGM-HF. A exposição do valsartan foi semelhante em doentes com compromisso renal moderado e grave, em comparação com os doentes com compromisso renal ligeiro. Não foram realizados estudos em doentes submetidos a diálise. Contudo, LBQ657 e valsartan ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, e assim, é pouco provável que sejam efetivamente removidos por diálise.

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a exposição de sacubitril aumentou em 1,5 e 3,4 vezes, LBQ657 aumentou em 1,5 e 1,9 vezes, e valsartan aumentou em 1,2 vezes e 2,1 vezes, respetivamente, comparativamente a indivíduos saudáveis correspondentes. No entanto, em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a exposição de concentrações livres de LBQ657 aumentou 1,47 e 3,08 vezes, respetivamente, e a exposição de concentrações livres de valsartan aumentou 1,09 vezes e 2,20 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis correspondentes. Sacubitril/valsartan não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (ver seções 4.3 e 4.4).

Efeito de género

A farmacocinética de sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 e valsartan) é similar entre indivíduos do sexo masculino ou feminino.

População pediátrica

A farmacocinética do sacubitril/valsartan foi avaliada em doentes pediátricos, com idades desde 1 mês até <1 ano e 1 ano a <18 anos, com insuficiência cardíaca, e determinou que o perfil farmacocinético do sacubitril/valsartan em doentes pediátricos e adultos é semelhante.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos (incluindo estudos com sacubitril e valsartan e/ou sacubitril/valsartan) não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade.

Fertilidade, reprodução e desenvolvimento

O tratamento com sacubitril/valsartan durante a organogénese resultou num aumento da letalidade embriofetal em ratos em doses ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dia ($\leq 0,72$ vezes a dose máxima recomendada em humanos [DMRH] com base na AUC) em ratos em doses $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia (2 vezes e 0,03 vezes a DMRH com base na AUC de valsartan e LBQ657, respetivamente). É teratogénico com base numa baixa incidência de hidrocefalia fetal, associada a doses maternas tóxicas, observada em coelhos com uma dose de sacubitril/valsartan de $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia. Foram observadas anomalias cardiovasculares (principalmente cardiomegalia) em fetos de coelhos com uma dose não tóxica a nível materno (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/ dia). Foi observado um ligeiro aumento em duas alterações do esqueleto fetal (deformação estérnebra, ossificação bipartida estérnebra) em coelhos com uma dose de sacubitril/valsartan de 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia. Os efeitos adversos embriofetais de sacubitril/valsartan são atribuídos à atividade antagonista do recetor da angiotensina (ver secção 4.6).

O tratamento com sacubitril durante a organogénese resultou em letalidade embrionária e fetal e toxicidade embrionária e fetal (diminuição do peso corporal do feto e malformações do esqueleto) em coelhos em doses associadas a toxicidade materna (500 mg/kg/dia; 5,7 vezes a DMRH com base na AUC de LBQ657). Foi observado um atraso ligeiro generalizado na ossificação com doses > 50 mg/kg/dia. Este achado não é considerado negativo. Não foi observada evidência de toxicidade embrionária e fetal ou teratogenicidade em ratos tratados com sacubitril. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) embrionário e fetal para sacubitril foi, pelo menos, 750 mg/kg/dia em ratos e 200 mg/kg/dia, em coelhos (2,2 vezes o MRHD com base na AUC de LBQ657).

Estudos de desenvolvimento pré e pós natal em ratos com sacubitril em doses elevadas até 750 mg/kg/dia (2,2 vezes a DMRH com base na AUC) e valsartan em doses até 600 mg/kg/dia (0,86 vezes a DMRH com base na AUC) indicam que o tratamento com sacubitril/valsartan durante a organogénese, gestação e amamentação pode afetar o desenvolvimento e a sobrevivência.

Outros resultados pré-clínicos

Sacubitril/valsartan

Os efeitos de sacubitril/valsartan nas concentrações β -amiloide no LCR e tecido cerebral foram avaliados em macacos cinomolgus jovens (2-4 anos de idade) tratados com sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/dia) durante duas semanas. Neste estudo, a depuração de $A\beta$ do LCR em macacos cinomolgus foi reduzida, aumentando os níveis de $A\beta_{1-40}$, $1-42$ e $1-38$ no LCR; não houve um aumento correspondente dos níveis de $A\beta$ no cérebro. Não foram observados aumentos de $A\beta_{1-40}$ e $1-42$ no LCR num estudo de duas semanas em voluntários saudáveis em humanos (ver secção 5.1). Adicionalmente, num estudo toxicológico em macacos cinomolgus tratados com sacubitril/valsartan 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/dia durante 39 semanas, não houve evidência de presença de placas amiloides no cérebro. O teor de amiloide não foi, no entanto, medido quantitativamente neste estudo.

Sacubitril

Em ratos jovens tratados com sacubitril (7 a 70 dias pós-natal), houve uma redução no desenvolvimento de massa óssea e alongamento ósseo relacionados com a idade em aproximadamente 2 vezes a exposição AUC ao metabolito ativo de sacubitril, LBQ657, com base na dose clínica pediátrica de 3,1 mg/kg de sacubitril/valsartan duas vezes por dia. O mecanismo para estes achados em ratos juvenis, e conseqüentemente, a relevância para a população pediátrica humana, é desconhecida. Um estudo em ratos adultos demonstrou apenas um efeito inibitório transitório mínimo sobre a densidade mineral óssea, mas não em quaisquer outros parâmetros relevantes para o crescimento ósseo, sugerindo que não houve efeito relevante do sacubitril no osso em populações adultas de doentes em condições normais. No entanto, uma interferência ligeira e transitória de sacubitril com a fase inicial de cicatrização de fratura em adultos não pode ser excluída. Os dados clínicos em doentes pediátricos (estudo PANORAMA-HF) não mostraram evidência de que sacubitril/valsartan tenha um impacto no peso corporal, altura, perímetro cefálico e taxa de fratura. A densidade óssea não foi medida neste estudo. No entanto, não estão disponíveis dados pediátricos de longo prazo no crescimento (ósseo) e taxa de fratura.

Valsartan

Em ratos jovens tratados com valsartan (7 e 70 dias pós-natal), doses tão baixas como 1 mg/kg/dia produziram alterações renais irreversíveis persistentes consistindo de nefropatia tubular (por vezes acompanhada de necrose epitelial tubular) e dilatação pélvica. Estas alterações renais representam um efeito farmacológico exagerado esperado de inibidores da ECA e antagonistas tipo-1 da angiotensina II; tais efeitos são observados quando os ratos são tratados durante os primeiros 13 dias de vida. Este período coincide com 36 semanas de gestação em seres humanos, que ocasionalmente se pode estender até 44 semanas após a concepção em humanos. A maturação da função renal é um processo que decorre no primeiro ano de vida nos humanos. Conseqüentemente, a relevância clínica em doentes pediátricos com menos de 1 ano de idade não pode ser excluída, enquanto os dados pré-clínicos não indicam uma preocupação de segurança para doentes pediátricos com mais de 1 ano de idade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Crospovidona, tipo A
Estearato de magnésio
Talco
Sílica coloidal anidra

Revestimento

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose, tipo de substituição 2910 (3mPa s)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (4000)
Talco
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose, tipo de substituição 2910 (3mPa s)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol (4000)

Talco

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose, tipo de substituição 2910 (3mPa s)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol (4000)

Talco

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters PVC/PVDC.

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película

Tamanho das embalagens: 14, 20, 28, 56 ou 196 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película.

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película

Tamanho das embalagens: 14, 20, 28, 56, 168 ou 196 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) ou 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película.

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

Tamanho das embalagens: 14, 20, 28, 56, 168 ou 196 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) ou 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película

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

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película

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

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2015
Date da última renovação: 25 de junho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir
Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir

Cada cápsula contém quatro grânulos equivalentes a 6,1 mg de sacubitril e 6,4 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).

Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

Cada cápsula contém dez grânulos equivalentes a 15,18 mg de sacubitril e 16,07 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado em cápsulas para abrir (granulado em cápsula)

Os grânulos são de cor branca a ligeiramente amarelos e de forma redonda, biconvexos, com aproximadamente 2 mm de diâmetro. São fornecidos numa cápsula dura que deve ser aberta antes da administração.

Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir

A cápsula tem uma tampa de cor branca, marcada com “04” a vermelho e um corpo transparente, marcado “NVR” a vermelho. Está impressa uma seta no corpo e na tampa da cápsula.

Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

A cápsula tem uma tampa de cor amarela, marcada com “10” a vermelho e um corpo transparente, marcado “NVR” a vermelho. Está impressa uma seta no corpo e na tampa da cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Insuficiência cardíaca pediátrica

Entresto está indicado em crianças e adolescentes, com um ano de idade e mais velhos, para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com disfunção sistólica ventricular esquerda (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Considerações gerais

Entresto não deve ser coadministrado com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA). Não deve ser iniciado até 36 horas após a descontinuação da terapêutica com um inibidor da ECA, devido ao potencial risco de angioedema quando utilizado concomitantemente com um inibidor da ECA (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

O valsartan contido em Entresto é mais biodisponível do que o valsartan de outras formulações em comprimidos (ver secção 5.2).

Se for esquecida uma dose, o doente deve tomar a dose seguinte no horário agendado.

Insuficiência cardíaca pediátrica

A Tabela 1 mostra a dose recomendada para os doentes pediátricos. A dose recomendada deve ser tomada por via oral, duas vezes por dia. A dose deve ser aumentada a cada 2-4 semanas até à dose alvo, conforme tolerado pelo doente.

A dose mais baixa recomendada é 6 mg/6 mg. As doses podem ser arredondadas para cima ou para baixo para a combinação mais próxima de cápsulas completas de 6 mg/6 mg e/ou 15 mg/16 mg. Quando se arredonda a dose para cima ou para baixo durante a fase de titulação, deve-se ter em consideração o aumento progressivo até à dose alvo.

Para doentes que pesem mais de 40 kg, pode ser usado Entresto comprimidos revestidos por película.

Tabela 1 Titulação de dose recomendada

Peso do doente	A administrar duas vezes por dia			
	Metade da dose inicial *	Dose inicial	Dose intermédia	Dose alvo
Doentes pediátricos com menos de 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Doentes pediátricos com pelo menos 40 kg, menos de 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Doentes pediátricos com pelo menos 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* É recomendada metade da dose inicial em doentes que não tenham estado a tomar um inibidor da ECA ou um ARA ou tenham estado a tomar doses baixas destes medicamentos, doentes que tenham compromisso renal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] <60 ml/min/1,73 m²) e doentes que tenham compromisso hepático moderado (ver populações especiais).

[#]0,8 mg/kg; 1,6 mg/kg; 2,3 mg/kg e 3,1 mg/kg referem-se à quantidade combinada de sacubitril/valsartan e devem ser administrados usando os grânulos revestidos por película.

Em doentes que não estejam a tomar um inibidor da ECA ou um ARA, ou que estejam a tomar doses baixas destes medicamentos, é recomendada metade da dose inicial. Para doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia (administrada na forma de granulado). Após a iniciação, a dose deve ser aumentada para a dose inicial padrão seguindo o esquema de titulação de dose recomendado na Tabela 1 e ajustada a cada 3-4 semanas.

Por exemplo, um doente pediátrico pesando 25 kg que não tenha tomado anteriormente um inibidor da ECA deve iniciar com metade da dose inicial padrão, o que corresponde a 20 mg (25 kg x 0,8 mg/kg) duas vezes por dia, administrada na forma de granulado. Após arredondamento para o número mais próximo de cápsulas completas, isto corresponde a 2 cápsulas de 6 mg/6 mg de sacubitril/valsartan, duas vezes por dia.

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com níveis de potássio sérico $>5,3$ mmol/l ou com pressão arterial sistólica (PAS) $<5^{\circ}$ percentil para a idade do doente. Se os doentes apresentarem problemas de tolerabilidade (PAS $<5^{\circ}$ percentil para a idade do doente, hipotensão sintomática, hipercalemia, disfunção renal), recomenda-se o ajuste de medicações concomitantes, titular para redução de dose temporária ou a descontinuação de Entresto (ver secção 4.4).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60-90 ml/min/1,73 m²).

Deve ser considerada metade da dose inicial para doentes com compromisso renal moderado (TFGe 30-60 ml/min/1,73m²). Como a experiência clínica em doentes com compromisso renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) é muito limitada (ver secção 5.1), Entresto deve ser utilizado com precaução e recomenda-se metade da dose inicial. Em doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia. Após a iniciação, a dose deve ser aumentada seguindo a titulação de dose recomendada a cada 2-4 semanas.

Não existe experiência em doentes com doença renal terminal e a utilização de Entresto não é recomendada.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico quando se utilizar Entresto em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação Child-Pugh A).

A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh B) ou com valores de aspartato transaminase (AST)/ alanino transaminase (ALT) duas vezes superiores ao limite superior normal é limitada, Entresto deve ser utilizado com precaução nestes doentes e recomenda-se metade da dose inicial (ver secções 4.2 e 5.2). Em doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia. Após a iniciação, a dose deve ser aumentada seguindo a titulação de dose recomendada a cada 2-4 semanas.

Entresto está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (classificação Child-Pugh C) (ver seção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Entresto em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Entresto granulado é administrado abrindo a cápsula e dispersando o conteúdo numa pequena quantidade de comida mole (1 a 2 colheres de chá). A comida contendo o granulado deve ser consumida imediatamente. Os doentes podem receber quer as cápsulas de 6 mg/6 mg (tampa branca) ou 15 mg/16 mg (tampa amarela) ou ambas para atingir a dose requerida (ver secção 6.6). A cápsula não deve ser engolida. As cápsulas vazias devem ser eliminadas após a utilização e não devem ser engolidas.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Uso concomitante com inibidores da ECA (ver secções 4.4 e 4.5). Entresto não deve ser administrado até 36 horas após a descontinuação da terapêutica com um inibidor da ECA.
- História conhecida de angioedema relacionada com a terapêutica com inibidor da ECA ou ARA (ver secção 4.4).
- Angioedema hereditário ou idiopático (ver secção 4.4).
- Uso concomitante com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes *mellitus* ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.4 e 4.5).
- Compromisso hepático grave, cirrose biliar e colestase (ver secção 4.2).
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

- A associação de sacubitril/valsartan com um inibidor da ECA é contraindicada devido ao aumento de risco de angioedema (ver secção 4.3). Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose da terapêutica com um inibidor da ECA. Se o tratamento com sacubitril/valsartan for interrompido, a terapêutica com um inibidor da ECA não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).
- A associação de sacubitril/valsartan com inibidores diretos da renina como o aliscireno não é recomendada (ver secção 4.5). A associação de sacubitril/valsartan com medicamentos contendo aliscireno é contraindicada em doentes com diabetes *mellitus* ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3 e 4.5).
- Entresto contém valsartan, e portanto não deve ser coadministrado com outro medicamento contendo ARA (ver secções 4.2 e 4.5).

Hipotensão

O tratamento não deve ser iniciado a não ser que a PAS seja ≥ 100 mmHg para doentes adultos ou $\geq 5^{\circ}$ percentil de PAS para a idade dos doentes pediátricos. Doentes com PAS abaixo destes valores não foram estudados (ver secção 5.1). Durante os estudos clínicos foram notificados casos de hipotensão sintomática em doentes adultos tratados com sacubitril/valsartan (ver secção 4.8), especialmente em doentes ≥ 65 anos de idade, doentes com doença renal e doentes com PAS baixa (<112 mmHg). Quando se iniciar a terapêutica, ou durante o ajuste da dose com sacubitril/valsartan, a pressão arterial deve ser monitorizada por rotina. Se ocorrer hipotensão, recomenda-se redução temporária ou descontinuação de sacubitril/valsartan (ver secção 4.2). Deve ser considerado o ajuste posológico de diuréticos, anti hipertensores concomitantes e o tratamento de outras causas de hipotensão (p. ex. hipovolemia). É mais provável que ocorra hipotensão sintomática se o doente apresentar depleção do volume, p. ex. por terapêutica diurética, restrição dietética de sal ou vômitos. A depleção de volume e/ou de sódio deve ser corrigida antes do início do tratamento com sacubitril/valsartan, no entanto, tal ação corretiva deve ser cuidadosamente ponderada comparativamente ao risco de sobrecarga de volume.

Compromisso renal

A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal. Os doentes com compromisso renal ligeiro e moderado têm maior risco de desenvolver hipotensão (ver secção 4.2). Existe experiência clínica muito limitada em doentes com compromisso renal grave (TFG estimada <30 ml/min/1,73 m²) e estes doentes podem ter um maior risco de hipotensão (ver secção 4.2). Não existe experiência em doentes com doença renal terminal e a utilização de sacubitril/valsartan não é recomendada.

Agravamento da função renal

A utilização de sacubitril/valsartan pode ser associada com a diminuição da função renal. O risco pode ser ainda aumentado por desidratação ou uso concomitante de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (ver secção 4.5). Deve ser considerado o ajuste posológico para uma dose inferior em doentes que desenvolvam uma diminuição da função renal clinicamente relevante.

Hipercalemia

O tratamento não deve ser iniciado se o nível de potássio sérico for $>5,4$ mmol/l em doentes adultos e $>5,3$ mmol/l em doentes pediátricos. A utilização de sacubitril/valsartan pode ser associada a um risco de hipercalemia aumentado, porém pode também ocorrer hipocaliemia (ver secção 4.8). É recomendada a monitorização do potássio sérico, especialmente em doentes que apresentam fatores de risco tais como compromisso renal, diabetes *mellitus* ou hipoaldosteronismo ou que têm uma dieta rica em potássio (ver secção 4.2). Caso os doentes tenham hipercalemia clinicamente significativa é recomendado ajuste da medicação concomitante, ou redução temporária da dose ou descontinuação. Se o nível de potássio sérico é $>5,4$ mmol/l deve ser considerada a descontinuação.

Angioedema

Tem sido notificado angioedema em doentes tratados com sacubitril/valsartan. Se ocorrer angioedema, sacubitril/valsartan deve ser imediatamente descontinuado e deve ser fornecida terapêutica e acompanhamento apropriados até à resolução completa e sustentada dos sinais e sintomas apresentados. Não deve ser administrado novamente. Nos casos de angioedema confirmado onde o edema esteve confinado à face e lábios, a condição foi geralmente resolvida sem tratamento, embora os anti-histamínicos tenham sido úteis no alívio dos sintomas.

Angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. Quando houver envolvimento da língua, glote ou laringe com probabilidade de causar obstrução das vias aéreas, deve ser administrada imediatamente terapêutica apropriada, p. ex. solução de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), e/ou medidas necessárias para garantir a desobstrução das vias respiratórias.

Doentes com antecedentes de angioedema não foram estudados. Como poderão ter maior risco de angioedema, recomenda-se precaução se sacubitril/valsartan for utilizado nestes doentes. Sacubitril/valsartan está contraindicado em doentes com história conhecida de angioedema relacionada com a terapêutica com um inibidor da ECA ou ARA, ou com angioedema hereditário ou idiopático (ver secção 4.3).

Doentes de raça negra tem suscetibilidade aumentada para desenvolver angioedema (ver secção 4.8).

Doentes com estenose da artéria renal

Sacubitril/valsartan pode aumentar a ureia sanguínea e os níveis de creatinina sérica em doentes com estenose da artéria renal bilateral ou unilateral. É necessária precaução em doentes com estenose da artéria renal e é recomendada a monitorização da função renal.

Doentes com classificação funcional IV da New York Heart Association (NYHA)

Deve ter-se precaução quando se inicia sacubitril/valsartan em doentes com classificação funcional IV da NYHA devido à limitada experiência clínica nesta população.

Peptídeo natriurético tipo B (BNP)

BNP não é um biomarcador adequado de insuficiência cardíaca em doentes tratados com sacubitril/valsartan porque é um substrato da neprilisina (ver secção 5.1).

Doentes com compromisso hepático

A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh B) ou com valores de AST/ALT duas vezes superiores ao limite superior normal é limitada. Nestes doentes, a exposição pode ser aumentada e a segurança não está estabelecida. Assim, recomenda-se precaução na utilização nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2). Sacubitril/valsartan está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (classificação Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

Doenças psiquiátricas

Eventos psiquiátricos, tais como alucinações, paranoia e alterações do sono, no contexto de eventos psicóticos, têm sido associados à utilização de sacubitril/valsartan. Se um doente sentir tais efeitos, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com sacubitril/valsartan.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 97 mg/103 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações resultando numa contraindicação

Inibidores da ECA

O uso concomitante de sacubitril/valsartan com inibidores da ECA é contraindicado, por poder aumentar o risco de angioedema pela inibição concomitante da neprilisina (NEP) e da ECA. Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose da terapêutica com um inibidor da ECA. A terapêutica com um inibidor da ECA não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.2 e 4.3).

Aliscireno

O uso concomitante de sacubitril/valsartan com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 4.3). A associação de sacubitril/valsartan com inibidores diretos da renina, como aliscireno não é recomendada (ver secção 4.4). A associação de sacubitril/valsartan com aliscireno está potencialmente associada a uma maior frequência de reações adversas, tais como hipotensão, hipercaliemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) (ver secções 4.3e 4.4).

Interações resultantes em utilização concomitante não recomendada

Sacubitril/valsartan contém valsartan, e portanto não deve ser coadministrado com outro medicamento contendo ARA (ver secção 4.4).

Interações que requerem precauções

Substratos OATP1B1 e OATP1B3, por ex.: estatinas

Os dados *in vitro* indicam que o sacubitril inibe os transportadores OATP1B1 e OATP1B3. Entresto pode, portanto, aumentar a exposição sistémica de substratos OATP1B1 e OATP1B3 como as estatinas. A coadministração de sacubitril/valsartan aumentou a C_{max} da atorvastatina e os seus metabolitos em até 2 vezes e a AUC em até 1,3 vezes. Recomenda-se precaução quando se coadministra sacubitril/valsartan com estatinas. Não foram observadas interações clinicamente relevantes quando sinvastatina e Entresto foram coadministrados.

Inibidores PDE5 incluindo sildenafil

A adição de uma única dose de sildenafil a sacubitril/valsartan no estado estacionário em doentes com hipertensão foi associada a uma redução significativamente superior da pressão arterial comparativamente à administração de sacubitril/valsartan isoladamente. Portanto, recomenda-se precaução quando for iniciado sildenafil ou outro inibidor da PDE5 em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

Potássio

O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (triamtereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p. ex. espironolactona, eplerenona), suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos (tais como heparina) podem levar a aumentos do potássio sérico, e ao aumento da creatinina sérica. É recomendada a monitorização do potássio sérico se sacubitril/valsartan for coadministrado com estes fármacos (ver secção 4.4).

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2)

Em doentes idosos, doentes com depleção de volume (incluindo aqueles em terapêutica com diuréticos), ou doentes com a função renal comprometida, o uso concomitante de sacubitril/valsartan e AINE pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal. Portanto, é recomendada a monitorização da função renal ao iniciar ou modificar o tratamento em doentes tratados com sacubitril/valsartan que estão a tomar AINE concomitantemente (ver secção 4.4).

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA ou antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo sacubitril/valsartan. Portanto, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária, recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio. Se for utilizado também um diurético, o risco de toxicidade por lítio pode ser presumivelmente potenciado.

Furosemida

A coadministração de furosemida e sacubitril/valsartan não teve efeito sobre a farmacocinética de sacubitril/valsartan mas reduziu a C_{max} e AUC de furosemida em 50% e 28%, respetivamente. Embora não houvesse nenhuma mudança relevante no volume de urina, a excreção urinária de sódio foi reduzida às 4 horas e 24 horas após a coadministração. A dose média diária de furosemida não variou a partir dos valores iniciais até ao final do estudo PARADIGM-HF em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

Nitratos, por ex.: nitroglicerina

Não houve interação entre sacubitril/valsartan e nitroglicerina administrada por via intravenosa no que diz respeito à redução da pressão arterial. A coadministração de nitroglicerina e sacubitril/valsartan foi associada com uma diferença entre tratamentos de 5 bpm na frequência cardíaca em comparação com a administração de nitroglicerina isolada. Pode ocorrer um efeito semelhante na frequência cardíaca quando sacubitril/valsartan é coadministrado com nitratos sublinguais ou transdérmicos. Em geral, não é necessário ajuste de dose.

Transportadores OATP e MRP2

O metabolito ativo do sacubitril (LBQ657) e o valsartan são substratos OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3; valsartan é também um substrato MRP2. Assim, a coadministração de sacubitril/valsartan com inibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (por ex.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (por ex.: tenofovir, cidofovir) ou MRP2 (p. ex. ritonavir) podem aumentar a exposição sistêmica de LBQ657 ou valsartan. Deve ser tida precaução adequada quando se inicie ou termine o tratamento concomitante com estes medicamentos.

Metformina

A coadministração de sacubitril/valsartan com metformina reduziu a C_{max} e a AUC da metformina em 23%. A relevância clínica destes resultados é desconhecida. Portanto, quando se inicia a terapêutica com sacubitril/valsartan em doentes tratados com metformina, o estado clínico do doente deve ser avaliado.

Sem interação significativa

Não foi observada nenhuma interação clinicamente significativa quando sacubitril/valsartan foi coadministrado com digoxina, varfarina, hidroclorotiazida, amlodipina, omeprazol, carvedilol ou com a associação de levonorgestrel/etinil estradiol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização de sacubitril/valsartan não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez e é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3).

Valsartan

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não tem sido conclusiva; no entanto, não pode ser excluído um pequeno aumento no risco. Ainda que não existam dados epidemiológicos controlados sobre o risco com ARA, podem existir riscos semelhantes para esta classe de medicamentos. A não ser que a terapêutica com ARA seja considerada essencial, as doentes a planejar engravidar devem mudar para uma terapêutica antihipertensora alternativa, que tenha um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando se diagnostica gravidez, o tratamento com ARA deve ser imediatamente interrompido e, caso apropriado, iniciada terapêutica alternativa. A exposição a terapêutica com ARA durante os segundo e terceiro trimestres de gravidez é conhecida por induzir fetotoxicidade em humanos (função renal diminuída, oligohidrâmnios, retardamento da ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia).

Se a exposição a ARA tiver ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se verificação da função renal e crânio por ecografia. Os bebés cujas mães tomaram ARA devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipotensão (ver secção 4.3).

Sacubitril

Não existem dados sobre a utilização de sacubitril em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Sacubitril/valsartan

Não existem dados sobre a utilização de sacubitril/valsartan em mulheres grávidas. Estudos em animais com sacubitril/valsartan mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se sacubitril/valsartan é excretado no leite humano. Os componentes de Entresto, sacubitril e valsartan, foram excretados no leite de ratos em fase de aleitamento (ver secção 5.3). Devido ao risco potencial de reações adversas em recém-nascidos/lactentes, não é recomendado durante a amamentação. A decisão de abster-se da amamentação ou descontinuar Entresto durante a amamentação, deverá ter em conta a importância de sacubitril/valsartan para a mãe.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de sacubitril/valsartan na fertilidade humana. Não foi demonstrado prejuízo da fertilidade em estudos em ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de sacubitril/valsartan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas deverá ter em conta que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em adultos durante o tratamento com sacubitril/valsartan foram hipotensão (17,6%), hipercaliemia (11,6%) e compromisso renal (10,1%) (ver secção 4.4). Foi notificado angioedema em doentes tratados com sacubitril/valsartan (0,5%) (ver descrição de reações adversas seleccionadas).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas em classes de sistemas de órgãos e depois por frequência, com as reações mais frequentes primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Designação preferencial	Frequência
Afeções do sangue e sistema linfático	Anemia	Frequentes
Afeções do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercaliemia*	Muito frequentes
	Hipocaliemia	Frequentes
	Hipoglicemia	Frequentes
	Hiponatremia	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Alucinações**	Raros
	Alterações do sono	Raros
	Paranoia	Muito raros
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Frequentes
	Cefaleias	Frequentes
	Síncope	Frequentes
	Tonturas posturais	Pouco frequentes
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Frequentes
Vasculopatias	Hipotensão*	Muito frequentes
	Hipotensão ortostática	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequentes
	Náuseas	Frequentes
	Gastrite	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Pouco frequentes
	Erupção cutânea	Pouco frequentes
	Angioedema*	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	Compromisso renal*	Muito frequentes
	Insuficiência renal (insuficiência renal, insuficiência renal aguda)	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Frequentes
	Astenia	Frequentes

*Ver descrição de reações adversas selecionadas.

**Incluindo alucinações auditivas e visuais

Descrição de reações adversas selecionadas

Angioedema

Angioedema tem sido relatado em doentes tratados com sacubitril/valsartan. No estudo PARADIGM-HF, foi relatado angioedema em 0,5% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan, em comparação com 0,2% dos doentes tratados com enalapril. A maior incidência de angioedema foi observada em doentes de raça negra tratados com sacubitril/valsartan (2,4%) e enalapril (0,5%) (ver secção 4.4).

Hipercaliemia e potássio sérico

No estudo PARADIGM-HF, foram notificadas hipercaliemia e concentrações de potássio séricas >5,4 mmol/l em 11,6% e 19,7% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan e em 14,0% e 21,1% dos doentes tratados com enalapril, respetivamente.

Pressão arterial

No estudo PARADIGM-HF, foram notificadas hipotensão e pressão arterial sistólica baixa clinicamente relevante (<90 mmHg e diminuição desde o valor inicial >20 mmHg) foram notificados em 17,6% e 4,76% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan em comparação com 11,9% e 2,67% dos doentes tratados com enalapril, respetivamente.

Compromisso renal

No estudo PARADIGM-HF, foi notificado compromisso renal em 10,1% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan e em 11,5% dos doentes tratados com enalapril.

População pediátrica

No estudo PANORAMA-HF, a segurança do sacubitril/valsartan foi avaliada num estudo aleatorizado, com controlo ativo, com a duração de 52 semanas de 375 doentes pediátricos com insuficiência cardíaca (IC), com idades entre 1 mês a <18 anos, comparativamente com enalapril. O perfil de segurança observado em doentes pediátricos com idades entre 1 mês a <18 anos que receberam tratamento com sacubitril/valsartan foi semelhante ao observado em doentes adultos. Os dados de segurança em doentes com idades entre 1 mês a <18 anos foi limitada.

Estão disponíveis dados de segurança em doentes pediátricos com compromisso hepático moderado ou compromisso renal moderado a grave.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem em humanos são limitados. Uma dose única de 583 mg sacubitril/617 mg valsartan e doses múltiplas de 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dias) foram estudadas em voluntários adultos saudáveis e foram bem toleradas.

O sintoma mais provável de sobredosagem é a hipotensão devido aos efeitos de sacubitril/valsartan na redução da pressão arterial. Deve ser administrado tratamento sintomático.

É improvável que o medicamento seja removido por hemodiálise devido à elevada ligação às proteínas (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Modificadores do eixo renina angiotensina; antagonistas dos recetores da angiotensina II, outras associações, código ATC: C09DX04

Mecanismo de ação

Sacubitril/valsartan, sendo um inibidor da neprilisina e do recetor da angiotensina apresenta um mecanismo de ação inibindo simultaneamente a neprilisina (endopeptidase neutra; NEP) via LBQ657, o metabolito ativo do pró-farmaco sacubitril, e bloqueando o recetor da angiotensina II tipo-1 (AT1) via valsartan. Os benefícios cardiovasculares complementares de sacubitril/valsartan em doentes com insuficiência cardíaca são atribuídos ao aumento de péptidos que são degradados pela neprilisina, tais como péptidos natriuréticos (PN), pelo LBQ657 e pela inibição simultânea dos efeitos da angiotensina II pelo valsartan. Os PN exercem os seus efeitos por ativação dos recetores de membrana guanilil ciclase, resultando num aumento das concentrações do segundo mensageiro de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que podem resultar em vasodilatação, natriurese e diurese, aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, inibição da libertação de renina e redução da atividade simpática, e efeitos anti-hipertroóficos e anti-fibróticos.

Valsartan inibe os efeitos cardiovasculares e renais prejudiciais da angiotensina II por bloqueio seletivo do recetor AT1, e inibe adicionalmente a libertação de aldosterona dependente da angiotensina II. Isto impede a ativação sustentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona que resultaria em vasoconstrição, retenção de sódio renal e fluidos, ativação do crescimento e proliferação celulares, e subsequente remodelação cardiovascular.

Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos farmacodinâmicos de sacubitril/valsartan foram avaliados após administrações de doses únicas e de doses múltiplas em indivíduos saudáveis e em doentes com insuficiência cardíaca, e são consistentes com a inibição simultânea da neprilisina e bloqueio do SRAA. Num estudo de 7 dias controlado por valsartan em doentes com fração de ejeção reduzida (IC-FER), a administração de sacubitril/valsartan resultou num aumento inicial na natriurese, cGMP urinária aumentada, e níveis diminuídos no plasma de péptido natriurético pró-auricular fração regional média (MR-proANP) e da porção N-terminal da pró-hormona do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) comparativamente a valsartan. Num estudo de 21 dias em doentes com IC-FER, sacubitril/valsartan aumentou significativamente ANP e cGMP na urina e cGMP no plasma, e reduziu NT-proBNP no plasma, aldosterona e endotelina-1 comparativamente com os valores iniciais. O recetor AT1 foi também bloqueado como evidenciado pela atividade aumentada da renina no plasma e concentração de renina no plasma. No estudo PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan reduziu NT-proBNP no plasma e aumentou BNP no plasma e cGMP na urina comparativamente com enalapril. No estudo PANORAMA-HF, observou-se uma redução no NT-proBNP às semanas 4 e 12 para sacubitril/valsartan (40,2% e 49,8%) e enalapril (18,0% e 44,9%) comparado com os valores basais. Os níveis de NT-proBNP continuaram a diminuir durante a duração do estudo com uma redução de 65,1% para sacubitril/valsartan e 61,6% para enalapril à semana 52 comparado com os valores basais. BNP não é um biomarcador adequado de insuficiência cardíaca em doentes tratados com sacubitril/valsartan porque BNP é um substrato neprilisina (ver secção 4.4). NT-proBNP não é um substrato da neprilisina e portanto é um biomarcador mais adequado.

Num estudo QTc completo em voluntários saudáveis do sexo masculino, doses únicas de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan e 583 mg sacubitril/617 mg valsartan não tiveram efeito na repolarização cardíaca.

A neprilisina é uma das múltiplas enzimas envolvidas na depuração da β -amiloide (A β) do cérebro e do líquido cefalorraquidiano (LCR). A administração de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan uma vez por dia durante duas semanas em voluntários saudáveis foi associada a um aumento de A β 1-38 no LCR comparativamente a placebo; não houve alterações nas concentrações de A β 1-40 e 1-42 no LCR. A relevância clínica destes dados não é conhecida (ver secção 5.3).

Eficácia e segurança clínicas

As doses de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg e 97 mg/103 mg são referidas nalgumas publicações como 50 mg, 100 mg ou 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, o estudo principal de fase 3, foi um estudo multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação de 8.442 doentes comparando sacubitril/valsartan a enalapril, ambos administrados em doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica, classe NYHA II-IV e fração de ejeção reduzida (fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE] $\leq 40\%$, alterada posteriormente para $\leq 35\%$) em adição a outras terapêuticas para insuficiência cardíaca. O parâmetro de avaliação primário foi o composto de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por insuficiência cardíaca (IC). Os doentes com PAS < 100 mmHg, compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) e compromisso hepático grave foram excluídos na triagem e, portanto, não estudados prospectivamente.

Antes da participação no estudo, os doentes estavam bem tratados com terapêutica padrão que incluía inibidores da ECA/ARA ($> 99\%$), bloqueadores beta (94%), antagonistas mineralocorticoides (58%) e diuréticos (82%). A duração média do acompanhamento foi de 27 meses e os doentes foram tratados até 4,3 anos.

Os doentes tiveram que descontinuar a terapêutica com inibidores da ECA ou ARA e entrar num período sequencial em ocultação simples onde receberam tratamento com enalapril 10 mg duas vezes por dia, seguido de um tratamento em ocultação simples com sacubitril/valsartan 100 mg duas vezes por dia, aumentando para 200 mg duas vezes por dia (ver secção 4.8 para descontinuações durante este período). Estes doentes foram depois aleatorizados para o período do estudo em dupla ocultação, durante o qual receberam sacubitril/valsartan 200 mg ou enalapril 10 mg duas vezes por dia [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

A média de idade da população estudada foi de 64 anos e 19% tinham 75 anos ou mais. Na aleatorização, 70% dos doentes eram da classe NYHA II, 24% eram da classe III e 0,7% de classe IV. A FEVE média foi de 29% e houve 963 (11,4%) doentes com FEVE inicial $> 35\%$ e $\leq 40\%$.

No grupo tratado com sacubitril/valsartan, 76% dos doentes permaneceram na dose que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia até ao fim do estudo (dose diária média de 375 mg). No grupo tratado com enalapril, 75% de doentes permaneceram na dose que se pretendia atingir de 10 mg duas vezes por dia até ao fim do estudo (dose diária média de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan foi superior a enalapril, reduzindo o risco de morte cardiovascular e hospitalizações para 21,8% comparativamente a 26,5% para doentes tratados com enalapril. As reduções absolutas de risco foram de 4,7% para o composto de morte CV ou hospitalização por IC, 3,1% para morte CV isolada e 2,8% para primeira HF hospitalização isolada. A redução do risco relativo foi 20% *versus* enalapril (ver Tabela 3). Este efeito foi observado cedo e manteve-se sustentado durante toda a duração do estudo (ver Figura 1). Ambos os componentes contribuem para a redução do risco. A morte súbita foi responsável por 45% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 20% nos doentes tratados com sacubitril/valsartan comparativamente aos doentes tratados com enalapril (HR 0,80, p=0,0082). A falha no bombeamento foi responsável por 26% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 21% nos doentes tratados com sacubitril/valsartan comparativamente aos doentes tratados com enalapril (*hazard ratio* [HR] 0,79, p=0,0338).

Esta redução de risco foi observada de uma forma consistente em todos os subgrupos incluindo: gênero, idade, raça, geografia, classe NYHA (II/III), fração de ejeção, comprometimento renal, história de diabetes ou hipertensão, terapêutica prévia para insuficiência cardíaca, e fibrilhação auricular.

Sacubitril/valsartan melhorou a sobrevivência com uma redução significativa em 2,8% na mortalidade por todas as causas (sacubitril/valsartan: 17%, enalapril 19,8%). A redução do risco relativo foi de 16% comparativamente a enalapril (ver Tabela 3).

Tabela 3 Efeito do tratamento para o parâmetro de avaliação primário composto, seus componentes e mortalidade por todas as causas ao longo de um período de acompanhamento médio de 27 meses

	Sacubitril/ valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Hazard ratio (95% IC)	Redução do risco relativo	Valor p ***
Parâmetro de avaliação primário composto por morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Parâmetro de avaliação primário composto por morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca					
Morte CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Primeira hospitalização por insuficiência cardíaca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Parâmetro de avaliação secundário					
Mortalidade por todas as causas	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

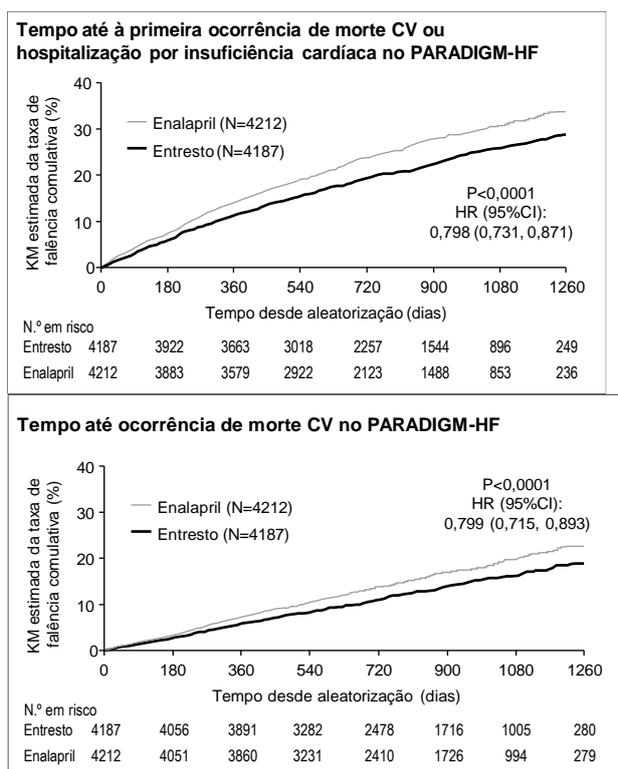
*O parâmetro de avaliação primário foi definido como o tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC.

**Morte CV inclui todos os doentes que morreram até à data de *cut-off* independentemente das hospitalizações anteriores.

***Valor p parcial

Análise completa

Figura 1 Curva Kaplan-Meier para o parâmetro de avaliação primário composto e componente morte CV



TITRATION

TITRATION foi um estudo de segurança e tolerabilidade de 12 semanas em 538 doentes com insuficiência cardíaca crónica (classe NYHA II–IV) e disfunção sistólica (fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 35\%$) sem terapêutica prévia com inibidores da ECA ou ARA ou em doses variáveis de inibidores da ECA ou ARA antes da entrada no estudo. Os doentes receberam uma dose inicial de sacubitril/valsartan de 50 mg duas vezes por dia e foram titulados com aumento de dose até 100 mg duas vezes por dia, e subsequentemente até à dose que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia, com regime terapêutico de 3 ou 6 semanas.

A maioria dos doentes que não tinha feito terapêutica prévia com inibidores da ECA ou ARA ou que tinha feito terapêutica com doses baixas (equivalente a <10 mg de enalapril/dia) foram capazes de alcançar e manter sacubitril/valsartan 200 mg quando titulada durante 6 semanas (84,8%) *versus* 3 semanas (73,6%). No geral, 76% dos doentes alcançaram e mantiveram a dose de sacubitril/valsartan que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia sem qualquer interrupção ou redução de dose durante 12 semanas.

População pediátrica

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, um estudo de fase 3, foi um estudo multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação que comparou sacubitril/valsartan e enalapril em 375 doentes pediátricos com idades entre 1 mês a <18 anos com insuficiência cardíaca devida a disfunção sistólica ventricular esquerda sistémica (FEVE $\leq 45\%$ ou fração de encurtamento $\leq 22,5\%$). O objetivo primário foi determinar se sacubitril/valsartan foi superior a enalapril em doentes pediátricos com IC durante 52 semanas de duração de tratamento com base numa hierarquização global de parâmetros de avaliação. A hierarquização global dos parâmetros de avaliação primários foi derivada pela hierarquização dos doentes (pior-para-melhor resultado) com base em eventos clínicos tais como morte, início de suporte de vida mecânico, elegibilidade para transplante cardíaco, agravamento da IC, medidas de capacidade funcional (*scores* NYHA/ROSS), e sintomas de IC reportados pelos doentes (*Patient Global Impression Scale* [PGIS]). Doentes com ventrículos direitos sistémicos ou ventrículos únicos e doentes com cardiomiopatia restritiva ou hipertrófica foram excluídos do estudo. A dose de manutenção alvo de sacubitril/valsartan foi 2,3 mg/kg duas vezes por dia em doentes pediátricos com idades entre 1 mês a <1 ano e 3,1 mg/kg duas vezes por dia em doentes com idades entre 1 a <18 anos, com uma dose máxima de 200 mg duas vezes por dia. A dose de manutenção alvo de enalapril foi 0,15 mg/kg duas vezes por dia em doentes pediátricos com idades entre 1 mês a <1 ano e 0,2 mg/kg duas vezes por dia em doentes com idades entre 1 a <18 anos, com uma dose máxima de 10 mg duas vezes por dia.

No estudo, 9 doentes tinham idades entre 1 mês a <1 ano, 61 doentes tinham idades entre 1 ano a <2 anos, 85 doentes tinham idades entre 2 a <6 anos e 220 doentes tinham idades entre 6 a <18 anos. Na *baseline*, 15,7% dos doentes eram classe I NYHA/ROSS, 69,3% eram classe II, 14,4% eram classe III e 0,5% eram classe IV. A FEVE média foi 32%. As causas subjacentes de insuficiência cardíaca mais comuns foram relacionadas com cardiomiopatia (63,5%). Antes da participação no estudo, os doentes eram tratados mais comumente com inibidores da ECA/ARA (93%), beta-bloqueantes (70%), antagonistas da aldosterona (70%), e diuréticos (84%).

A probabilidade de Mann-Whitney para a hierarquização global do objetivo foi 0,907 (95%IC 0,72; 1,14), numericamente favorável ao sacubitril/valsartan (ver Tabela 4). O sacubitril/valsartan e o enalapril mostraram melhorias clinicamente relevantes comparáveis nos objetivos secundários de classe NYHA/ROSS e alteração do *score* PGIS em comparação com a *baseline*. À semana 52, as alterações da classe funcional NYHA/ROSS desde a *baseline* foram: melhoria em 37,7% e 34,0%; inalteradas em 50,6% e 56,6%; agravamento em 11,7% e 9,4% dos doentes para sacubitril/valsartan e enalapril, respetivamente. Do mesmo modo, as alterações do *score* PGIS desde a *baseline* foram: melhoria em 35,5% e 34,8%; inalteradas em 48,0% e 47,5%; agravamento em 16,5% e 17,7% dos doentes para sacubitril/valsartan e enalapril, respetivamente. O NT-proBNP foi substancialmente reduzido desde a *baseline* em ambos os grupos de tratamento. A magnitude da redução do NT-proBNP com Entresto foi semelhante à observada em doentes adultos com insuficiência cardíaca no estudo PARADIGM-HF. Uma vez que o sacubitril/valsartan melhorou os resultados e reduziu o NT-proBNP no estudo PARADIGM-HF, as reduções no NT-proBNP conjugadas com as melhorias sintomáticas e funcionais desde a *baseline* observadas no estudo PANORAMA-HF foram consideradas como base razoável para inferir benefícios clínicos em doentes pediátricos com insuficiência cardíaca. Existiram muito poucos doentes com idade inferior a 1 ano para avaliar a eficácia de sacubitril/valsartan neste grupo etário.

Tabela 4 Efeito do tratamento para o objetivo primário de estratificação global no estudo PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Efeito do tratamento
Objetivo primário de hierarquização global	Probabilidade de resultado favorável (%)*	Probabilidade de resultado favorável (%)*	Probabilidades** (95% IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*A probabilidade de resultado favorável ou probabilidade de Mann-Whitney (MWP) para o tratamento administrado foi estimada com base na percentagem de ganhos em comparações emparelhadas do *score* de hierarquização global entre doentes tratados com sacubitril/valsartan *versus* doentes tratados com enalapril (cada *score* mais elevado conta como um ganho e um *score* igual conta como metade de ganho).

**As probabilidades de Mann-Whitney foram calculadas como a MWP estimada para enalapril dividida pela MWP estimada para sacubitril/valsartan, com probabilidades <1 em favor de sacubitril/valsartan e >1 em favor de enalapril.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O valsartan contido em sacubitril/valsartan é mais biodisponível do que o valsartan em outras formulações de comprimidos comercializadas; 26 mg, 51 mg e 103 mg de valsartan em sacubitril/valsartan é equivalente a 40 mg, 80 mg e 160 mg de valsartan em outras formulações de comprimidos comercializados, respetivamente.

População pediátrica

A farmacocinética do sacubitril/valsartan foi avaliada em doentes pediátricos com insuficiência cardíaca com idades desde 1 mês até <1 ano e 1 ano a <18 anos e indicaram que o perfil farmacocinético do sacubitril/valsartan em doentes pediátricos e adultos é semelhante.

População adulta

Absorção

Após a administração oral, sacubitril/valsartan dissocia-se em valsartan e no profármaco sacubitril. Sacubitril é posteriormente metabolizado no metabolito ativo LBQ657. Estes atingem as concentrações pico em 2 horas, 1 hora, e 2 horas, respetivamente. A biodisponibilidade oral absoluta de sacubitril e valsartan é estimada em mais do que 60% e 23%, respetivamente.

Após duas doses diárias de sacubitril/valsartan, os níveis de estado estacionário de sacubitril, LBQ657 e valsartan são alcançados em três dias. No estado estacionário, sacubitril e valsartan não acumulam significativamente, enquanto LBQ657 acumula 1,6 vezes. A administração com alimentos não tem impacto clinicamente significativo nas exposições sistémicas de sacubitril, LBQ657 e valsartan. Sacubitril/valsartan pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

Sacubitril, LBQ657 e valsartan ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (94-97%). Com base na comparação das exposições de plasma e LCR, LBQ657 atravessa a barreira hemato-encefálica até uma extensão limitada (0,28%). O volume de distribuição aparente médio de valsartan e sacubitril foi de 75 litros a 103 litros, respetivamente.

Biotransformação

Sacubitril é facilmente convertido em LBQ657 por carboxilesterases 1b e 1c; LBQ657 não é posteriormente metabolizado numa extensão significativa. Valsartan é minimamente metabolizado, pois apenas cerca de 20% da dose é recuperada como metabolitos. Um metabolito hidroxil de valsartan foi identificado no plasma a baixas concentrações (<10%).

Pelo metabolismo mediado por enzimas CYP450 de sacubitril e valsartan ser mínimo, a coadministração de medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP450 não é expectável que impacte a farmacocinética.

Os estudos de metabolização *in vitro* indicam que o potencial para interações medicamentosas relacionadas com o CYP450 é reduzido, visto que a metabolização de sacubitril/valsartan pelas enzimas do complexo CYP450 é limitada. Sacubitril/valsartan não induz ou inibe as enzimas do complexo CYP450.

Eliminação

Após administração oral, 52-68% de sacubitril (primeiramente como LBQ657) e ~13% de valsartan e seus metabolitos são excretados na urina; 37-48% de sacubitril (primeiramente como LBQ657) e 86% de valsartan e seus metabolitos são excretados nas fezes.

Sacubitril, LBQ657 e valsartan são eliminados do plasma com uma semivida de eliminação ($T_{1/2}$) de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas, e 9,90 horas, respetivamente.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de sacubitril, LBQ657 e valsartan foram aproximadamente lineares nos intervalos de dose testados de sacubitril/valsartan de 24 mg sacubitril/26 mg valsartan a 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Populações especiais

Compromisso renal

Observou-se uma correlação entre a função renal e a exposição sistémica a LBQ657 em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A exposição de LBQ657 em doentes com compromisso renal moderado ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e grave ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) foi 1,4 vezes e 2,2 vezes superior em comparação com doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), o maior grupo de doentes incluídos no PARADIGM-HF. A exposição do valsartan foi semelhante em doentes com compromisso renal moderado e grave, em comparação com os doentes com compromisso renal ligeiro. Não foram realizados estudos em doentes submetidos a diálise. Contudo, LBQ657 e valsartan ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, e assim, é pouco provável que sejam efetivamente removidos por diálise.

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a exposição de sacubitril aumentou em 1,5 e 3,4 vezes, LBQ657 aumentou em 1,5 e 1,9 vezes, e valsartan aumentou em 1,2 vezes e 2,1 vezes, respetivamente, comparativamente a indivíduos saudáveis correspondentes. No entanto, em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a exposição de concentrações livres de LBQ657 aumentou 1,47 e 3,08 vezes, respetivamente, e a exposição de concentrações livres de valsartan aumentou 1,09 vezes e 2,20 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis correspondentes. Sacubitril/valsartan não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (ver seções 4.3 e 4.4).

Efeito de género

A farmacocinética de sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 e valsartan) é similar entre indivíduos do sexo masculino ou feminino.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos (incluindo estudos com sacubitril e valsartan e/ou sacubitril/valsartan) não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade.

Fertilidade, reprodução e desenvolvimento

O tratamento com sacubitril/valsartan durante a organogénese resultou num aumento da letalidade embriofetal em ratos em doses ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dia ($\leq 0,72$ vezes a dose máxima recomendada em humanos [DMRH] com base na AUC) em ratos em doses $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia (2 vezes e 0,03 vezes a DMRH com base na AUC de valsartan e LBQ657, respetivamente). É teratogénico com base numa baixa incidência de hidrocefalia fetal, associada a doses maternas tóxicas, observada em coelhos com uma dose de sacubitril/valsartan de $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia. Foram observadas anomalias cardiovasculares (principalmente cardiomegalia) em fetos de coelhos com uma dose não tóxica a nível materno (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/dia). Foi observado um ligeiro aumento em duas alterações do esqueleto fetal (deformação estérnebra, ossificação bipartida estérnebra) em coelhos com uma dose de sacubitril/valsartan de 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia. Os efeitos adversos embriofetais de sacubitril/valsartan são atribuídos à atividade antagonista do recetor da angiotensina (ver secção 4.6).

O tratamento com sacubitril durante a organogénese resultou em letalidade embrionária e fetal e toxicidade embrionária e fetal (diminuição do peso corporal do feto e malformações do esqueleto) em coelhos em doses associadas a toxicidade materna (500 mg/kg/dia; 5,7 vezes a DMRH com base na AUC de LBQ657). Foi observado um atraso ligeiro generalizado na ossificação com doses > 50 mg/kg/dia. Este achado não é considerado negativo. Não foi observada evidência de toxicidade embrionária e fetal ou teratogenicidade em ratos tratados com sacubitril. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) embrionário e fetal para sacubitril foi, pelo menos, 750 mg/kg/dia em ratos e 200 mg/kg/dia, em coelhos (2,2 vezes o MRHD com base na AUC de LBQ657).

Estudos de desenvolvimento pré e pós natal em ratos com sacubitril em doses elevadas até 750 mg/kg/dia (2,2 vezes a DMRH com base na AUC) e valsartan em doses até 600 mg/kg/dia (0,86 vezes a DMRH com base na AUC) indicam que o tratamento com sacubitril/valsartan durante a organogénese, gestação e amamentação pode afetar o desenvolvimento e a sobrevivência.

Outros resultados pré-clínicos

Sacubitril/valsartan

Os efeitos de sacubitril/valsartan nas concentrações β -amiloide no LCR e tecido cerebral foram avaliados em macacos cinomolgus jovens (2-4 anos de idade) tratados com sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/dia) durante duas semanas. Neste estudo, a depuração de $A\beta$ do LCR em macacos cinomolgus foi reduzida, aumentando os níveis de $A\beta_{1-40}$, $1-42$ e $1-38$ no LCR; não houve um aumento correspondente dos níveis de $A\beta$ no cérebro. Não foram observados aumentos de $A\beta_{1-40}$ e $1-42$ no LCR num estudo de duas semanas em voluntários saudáveis em humanos (ver secção 5.1). Adicionalmente, num estudo toxicológico em macacos cinomolgus tratados com sacubitril/valsartan 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/dia durante 39 semanas, não houve evidência de presença de placas amiloides no cérebro. O teor de amiloide não foi, no entanto, medido quantitativamente neste estudo.

Sacubitril

Em ratos jovens tratados com sacubitril (7 a 70 dias pós-natal), houve uma redução no desenvolvimento de massa óssea e alongamento ósseo relacionados com a idade com aproximadamente 2 vezes a exposição AUC ao metabolito ativo de sacubitril, LBQ657, com base na dose clínica pediátrica de 3,1 mg/kg de sacubitril/valsartan duas vezes por dia. O mecanismo para estes achados em ratos juvenis, e conseqüentemente, a relevância para a população pediátrica humana, é desconhecida. Um estudo em ratos adultos demonstrou apenas um efeito inibitório transitório mínimo sobre a densidade mineral óssea, mas não em quaisquer outros parâmetros relevantes para o crescimento ósseo, sugerindo que não houve efeito relevante do sacubitril no osso em populações adultas de doentes em condições normais. No entanto, uma interferência ligeira e transitória de sacubitril com a fase inicial de cicatrização de fratura em adultos não pode ser excluída. Os dados clínicos em doentes pediátricos (estudo PANORAMA-HF) não mostraram evidência de que sacubitril/valsartan tenha um impacto no peso corporal, altura, perímetro cefálico e taxa de fratura. A densidade óssea não foi medida neste estudo. No entanto, não estão disponíveis dados pediátricos de longo prazo no crescimento (ósseo) e taxa de fratura.

Valsartan

Em ratos jovens tratados com valsartan (7 e 70 dias pós-natal), doses tão baixas como 1 mg/kg/dia produziram alterações renais irreversíveis persistentes consistindo de nefropatia tubular (por vezes acompanhada de necrose epitelial tubular) e dilatação pélvica. Estas alterações renais representam um efeito farmacológico exagerado esperado de inibidores da ECA e antagonistas tipo-1 da angiotensina II; tais efeitos são observados quando os ratos são tratados durante os primeiros 13 dias de vida. Este período coincide com 36 semanas de gestação em seres humanos, que ocasionalmente se pode estender até 44 semanas após a concepção em humanos. A maturação da função renal é um processo que decorre no primeiro ano de vida nos humanos. Conseqüentemente, a relevância clínica em doentes pediátricos com menos de 1 ano de idade não pode ser excluída, enquanto os dados pré-clínicos não indicam uma preocupação de segurança para doentes pediátricos com mais de 1 ano de idade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do grânulo

Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra
Talco

Revestimento

Copolímero de metacrilato butilado básico
Talco
Ácido esteárico
Laurilsulfato de sódio

Componentes da cápsula

Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)

Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão

Shellac

Propilenoglicol

Óxido de ferro vermelho (E172)

Solução de amónia (concentrada)

Hidróxido de potássio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters PA/Alu/PVC

Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir

Tamanho da embalagem: 60 cápsulas

Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

Tamanho da embalagem: 60 cápsulas

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Utilização na população pediátrica

Os doentes e cuidadores devem ser instruídos para abrir a(s) cápsula(s) cuidadosamente para evitar derrame ou dispersão do conteúdo da cápsula no ar. É recomendado segurar a cápsula na vertical com o topo colorido para cima e separar puxando o topo do corpo da cápsula.

O conteúdo da cápsula deve ser dispersado em 1 a 2 colheres de chá de comida mole, num recipiente pequeno.

A comida contendo o granulado deve ser consumida imediatamente.

A cápsula vazia deve ser eliminada imediatamente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

EU/1/15/1058/024

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2015

Date da última renovação: 25 de junho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Comprimidos revestidos por película

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

Granulado em cápsulas para abrir

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido 24 mg/26 mg contém 24,3 mg de sacubitril e 25,7 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
196 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/001	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/008	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/009	20 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/010	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/018	196 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película, forma abreviada aceite, se necessário por razões técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido 24 mg/26 mg contém 24,3 mg de sacubitril e 25,7 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/017 196 comprimidos revestidos por película (7 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película, forma abreviada aceite, se necessário por razões técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido 24 mg/26 mg contém 24,3 mg de sacubitril e 25,7 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/017 196 comprimidos revestidos por película (7 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película, forma abreviada aceite, se necessário por razões técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos
sacubitril/valsartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido 49 mg/51 mg contém 48,6 mg de sacubitril e 51,4 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
196 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/002	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/003	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/011	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/012	20 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/019	168 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/020	196 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película, forma abreviada aceite, se necessário por razões técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido 49 mg/51 mg contém 48,6 mg de sacubitril e 51,4 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla: 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/004	168 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 56)
EU/1/15/1058/013	196 comprimidos revestidos por película (7 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película, forma abreviada aceite, se necessário por razões técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido 49 mg/51 mg contém 48,6 mg de sacubitril e 51,4 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

56 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/004	168 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 56)
EU/1/15/1058/013	196 comprimidos revestidos por película (7 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película, forma abreviada aceite, se necessário por razões técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos
sacubitril/valsartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido 97 mg/103 mg contém 97,2 mg de sacubitril e 102,8 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
196 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/005	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/006	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/014	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/015	20 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/021	168 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1058/022	196 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película, forma abreviada aceite, se necessário por razões técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido 97 mg/103 mg contém 97,2 mg de sacubitril e 102,8 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla: 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/007	168 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 56)
EU/1/15/1058/016	196 comprimidos revestidos por película (7 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película, forma abreviada aceite, se necessário por razões técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido 97 mg/103 mg contém 97,2 mg de sacubitril e 102,8 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

56 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/007	168 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 56)
EU/1/15/1058/016	196 comprimidos revestidos por película (7 embalagens de 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película, forma abreviada aceite, se necessário por razões técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos
sacubitril/valsartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 4 grânulos equivalentes a 6,1 mg de sacubitril e 6,4 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado em cápsulas para abrir

60 cápsulas, cada uma contendo 4 grânulos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir as cápsulas e dispersar o granulado na comida.
Não engolir as cápsulas.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/023 60 cápsulas, cada uma contendo 4 grânulos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Entresto 6 mg/6 mg granulado

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas
sacubitril/valsartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Não engolir as cápsulas.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir
sacubitril/valsartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 10 grânulos equivalentes a 15,18 mg de sacubitril e 16,07 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio sacubitril valsartan).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado em cápsulas para abrir

60 cápsulas, cada uma contendo 10 grânulos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir as cápsulas e dispersar o granulado na comida.
Não engolir as cápsulas.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1058/024 60 cápsulas, cada uma contendo 10 grânulos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Entresto 15 mg/16 mg granulado

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas
sacubitril/valsartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Não engolir as cápsulas.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película
Entresto 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película
Entresto 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película
sacubitril/valsartan

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Entresto e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Entresto
3. Como tomar Entresto
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Entresto
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Entresto e para que é utilizado

Entresto é um medicamento para o coração que contém um inibidor da neprilisina e dos recetores da angiotensina. Distribui duas substâncias ativas, sacubitril e valsartan.

Entresto é utilizado para tratar um tipo de insuficiência cardíaca de longa duração em adultos, crianças e adolescentes (com um ano de idade e mais velhas).

Este tipo de insuficiência cardíaca ocorre quando o coração está fraco e não consegue bombear sangue suficiente para os pulmões e para o resto do corpo. Os sintomas mais comuns de insuficiência cardíaca são falta de ar, fadiga, cansaço e inchaço dos tornozelos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Entresto

Não tome Entresto

- se tem alergia ao sacubitril, valsartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a tomar outro tipo de medicamento chamado inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) (por exemplo enalapril, lisinopril ou ramipril), que são utilizados para tratar a hipertensão arterial ou a insuficiência cardíaca. Se tem estado a tomar um inibidor da ECA, aguarde 36 horas após a toma da última dose antes de começar a tomar Entresto (Ver “Outros medicamentos e Entresto”).
- se já teve uma reação adversa chamada angioedema (inchaço rápido sob a pele em zonas tais como a face, garganta, braços e pernas, que pode causar risco de vida se o inchaço da garganta bloquear as vias aéreas) enquanto tomava um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina (ARA) (tais como valsartan, telmisartan ou irbesartan).
- se tem um historial de angioedema que seja hereditário ou para o qual a causa seja desconhecida (idiopático).
- se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com medicamentos que reduzem a pressão arterial contendo aliscireno (ver “Outros medicamentos e Entresto”).
- Se tem doença hepática grave.
- se estiver grávida de mais de 3 meses (ver “Gravidez e amamentação”).

Se alguma das situações acima se aplica a si, não tome Entresto e fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes ou durante a toma de Entresto:

- se está a ser tratado com um antagonista dos recetores da angiotensina (ARA) ou aliscireno (ver “Não tome Entresto”).
- se alguma vez teve angioedema (ver “Não tome Entresto” e secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- se tem a pressão arterial baixa ou está a tomar outros medicamentos que baixam a pressão arterial (por exemplo, um medicamento que aumenta a produção de urina (diurético)) ou está com vômitos ou diarreia, especialmente se tiver 65 anos de idade ou mais, ou se tem doença renal e tensão arterial baixa.
- se tem doença nos rins.
- se sofre de desidratação.
- se a sua artéria renal é mais estreita.
- se tem doença hepática.
- se tiver alucinações, paranoia ou alterações do padrão do sono enquanto está a tomar Entresto.
- se tem hipercalemia (níveis elevados de potássio no sangue).
- se sofre de insuficiência cardíaca classificada como classe IV da NYHA (incapaz de efetuar qualquer atividade física sem desconforto e pode ter sintomas mesmo em descanso).

Se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Entresto.

O seu médico pode verificar a quantidade de potássio e sódio no seu sangue a intervalos regulares, durante o tratamento com Entresto. Adicionalmente, o seu médico pode verificar a sua tensão arterial no início do tratamento e quando aumenta as doses do medicamento.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 1 ano, uma vez que não foi estudado neste grupo etário. Para crianças com um ano de idade e mais velhas, com peso corporal abaixo de 40 kg, este medicamento será administrado na forma de granulado (em vez de comprimidos).

Outros medicamentos e Entresto

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode ser necessário alterar a dose, tomar outras precauções, ou até mesmo parar de tomar algum desses medicamentos. Isto é particularmente importante para os seguintes medicamentos:

- inibidores da ECA. Não tome Entresto com inibidores da ECA. Se tem estado a tomar um inibidor da ECA, aguarde 36 horas após a toma da última dose do inibidor da ECA antes de começar a tomar Entresto (ver “Não tome Entresto”). Se parou de tomar Entresto, aguarde 36 horas após a toma da última dose de Entresto antes de começar a tomar um inibidor da ECA.
- outros medicamentos utilizados para tratar a insuficiência cardíaca ou baixar a pressão arterial, tais como um antagonista dos recetores da angiotensina ou aliscireno (ver “Não tomar Entresto”).
- alguns medicamentos conhecidos como estatinas que são utilizados para baixar os níveis elevados de colesterol (por exemplo atorvastatina).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil ou avafanil, que são medicamentos utilizados para tratar a disfunção erétil ou a hipertensão pulmonar.
- medicamentos que aumentam a quantidade de potássio no sangue. Estes incluem suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.
- analgésicos do tipo chamados medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (Cox-2). Se está a tomar um destes medicamentos, o seu médico poderá querer verificar a sua função renal quando começar ou alterar o tratamento (ver “Advertências e precauções”).
- lítio, um medicamento utilizado para tratar determinados tipos de doença psiquiátrica.
- furosemida, um medicamento pertencente ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida.
- nitroglicerina, um medicamento utilizado no tratamento da angina pectoris.
- alguns tipos de antibióticos (grupo da rifamicina), ciclosporina (utilizado para prevenir a rejeição de órgãos transplantados) ou antivirais, tais como ritonavir (utilizado para tratar o VIH).
- metformina, um medicamento utilizado para o tratamento da diabetes.

Se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Entresto.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico irá normalmente aconselhá-la a que pare de tomar este medicamento antes de engravidar ou logo que saiba que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Entresto.

Este medicamento não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado após os 3 meses de gravidez, uma vez que pode causar danos graves ao seu bebé se for usado após o terceiro mês de gravidez.

Amamentação

Entresto não é recomendado em mães que estão a amamentar. Informe o seu médico se está a amamentar ou se vai começar a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Antes de conduzir um veículo, utilizar ferramentas ou operar máquinas, ou desempenhar outras tarefas que requeiram concentração, certifique-se que sabe como Entresto o afecta. Se sentir tonturas ou muito cansado enquanto estiver a tomar este medicamento, não conduza um veículo, não ande de bicicleta ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Entresto contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 97 mg/103 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Entresto

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos

Normalmente irá começar por tomar um comprimido de 24 mg/26 mg ou 49 mg/51 mg duas vezes por dia (um comprimido de manhã e um comprimido à noite). O seu médico decidirá a dose exata inicial com base nos medicamentos que tomou anteriormente e na sua tensão arterial. O seu médico irá depois ajustar a sua dose a cada 2-4 semanas, dependendo da forma como responde ao tratamento até encontrar a melhor dose para si.

Habitualmente, a dose que se pretende atingir é 97 mg/103 mg duas vezes por dia (um comprimido de manhã e um comprimido à noite).

Crianças e adolescentes (um ano de idade e mais velhos)

O seu médico (ou da sua criança) decidirá a dose inicial com base no peso corporal e outros fatores, incluindo medicamentos tomados anteriormente. O médico irá ajustar a dose a cada 2-4 semanas, até que seja encontrada a melhor dose.

Entresto deve ser administrado duas vezes por dia (um comprimido de manhã e um comprimido à noite).

Entresto comprimidos revestidos por película não se destinam a ser usados em crianças com peso corporal inferior a 40 kg. Para estes doentes, está disponível Entresto na forma de granulado.

Os doentes a tomar Entresto podem desenvolver tensão arterial baixa (tonturas, sensação de cabeça leve), um nível elevado de potássio no sangue (que pode ser detetado quando o seu médico efetuar análises sanguíneas) ou função renal diminuída. Se tal acontecer, o seu médico pode reduzir a dose de qualquer outro medicamento que esteja a tomar, reduzir temporariamente a dose de Entresto ou parar completamente o tratamento com Entresto.

Engula os comprimidos com um copo de água. Pode tomar Entresto com ou sem alimentos. Não é recomendado partir ou esmagar os comprimidos.

Se tomar mais Entresto do que deveria

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos de Entresto, ou se alguém tomou os seus comprimidos, contacte o seu médico imediatamente. Se sentir tonturas fortes e/ou desmaiar, informe o seu médico o mais rápido possível e deite-se.

Caso se tenha esquecido de tomar Entresto

É aconselhável tomar o seu medicamento à mesma hora todos os dias. No entanto, se se esquecer de tomar uma dose, deve simplesmente tomar a próxima dose na hora que estava programada. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Entresto

Parar o tratamento com Entresto pode causar o agravamento da sua condição. Não pare de tomar o medicamento a não ser o que o seu médico lhe diga.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.

- Pare de tomar Entresto e procure atendimento médico imediatamente se notar inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, que podem causar dificuldades em respirar ou engolir. Podem ser sinais de angioedema (um efeito secundário pouco frequente – pode afetar até 1 em 100 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis possíveis:

Se algum dos efeitos indesejáveis mencionados abaixo o afetar de forma grave, informe o seu médico ou farmacêutico.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- tensão arterial baixa, que pode causar sintomas de tonturas e sensação de cabeça leve (hipotensão)
- níveis elevados de potássio no sangue, demonstrado por análises ao sangue (hipercalemia)
- diminuição da função dos rins (compromisso renal)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tosse
- tonturas
- diarreia
- níveis baixos de glóbulos vermelhos, demonstrado por análises ao sangue (anemia)
- cansaço (fadiga)
- incapacidade (aguda) do rim funcionar adequadamente (doença renal)
- níveis baixos de potássio no sangue, demonstrado por análises ao sangue (hipocalemia)
- dores de cabeça
- desmaio (síncope)
- fraqueza (astenia)
- mal estar (náuseas)
- tensão arterial baixa (tonturas, sensação de cabeça leve) ao mudar da posição sentado ou deitado para de pé
- gastrite (dor no estômago, náuseas)
- sensação de andar à roda (vertigem)
- níveis baixos de açúcar no sangue, demonstrado por análises ao sangue (hipoglicemia)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- reação alérgica com erupção cutânea e comichão (hipersensibilidade)
- tonturas ao mudar da posição sentado para de pé (tontura postural)
- níveis baixos de sódio no sangue, demonstrado por análises ao sangue (hiponatremia)

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- ver, ouvir ou sentir coisas que não existem (alucinações)
- alterações do padrão do sono (doenças do sono)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- paranoia

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Entresto

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se a embalagem estiver danificada ou apresentar sinais de violação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Entresto

- As substâncias ativas são sacubitril e valsartan.
 - Cada comprimido revestido por película de 24 mg/26 mg contém 24,3 mg de sacubitril e 25,7 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).
 - Cada comprimido revestido por película de 49 mg/51 mg contém 48,6 mg de sacubitril e 51,4 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).
 - Cada comprimido revestido por película de 97 mg/103 mg contém 97,2 mg de sacubitril e 102,8 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).
- Os outros componentes no núcleo do comprimido são celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, crospovidona, estearato de magnésio, talco e sílica coloidal anidra (ver final da secção 2 sob ‘Entresto contém sódio’).
- O revestimento dos comprimidos de 24 mg/26 mg e 97 mg/103 mg contém hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol (4000), talco, óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro preto (E172).
- O revestimento dos comprimidos de 49 mg/51 mg contém hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol (4000), talco, óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Entresto e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Entresto 24 mg/26 mg são comprimidos ovais branco-violeta com “NVR” numa face e “LZ” na outra face. Dimensões do comprimido aproximadas 13,1 mm x 5,2 mm.

Os comprimidos revestidos por película de Entresto 49 mg/51 mg são comprimidos ovais amarelo claro com “NVR” numa face e “L1” na outra face. Dimensões do comprimido aproximadas 13,1 mm x 5,2 mm.

Os comprimidos revestidos por película de Entresto 97 mg/103 mg são comprimidos ovais rosa claro com “NVR” numa face e “L11” na outra face. Dimensões do comprimido aproximadas 15,1 mm x 6,0 mm.

Os comprimidos estão disponíveis em embalagens contendo 14, 20, 28, 56, 168 ou 196 comprimidos e em embalagens múltiplas constituídas por 7 embalagens, cada uma contendo 28 comprimidos. Os comprimidos de 49 mg/51 mg e 97 mg/103 mg são também fornecidos em embalagens múltiplas constituídas por 3 embalagens, cada uma contendo 56 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir **Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir** sacubitril/valsartan

Leia com atenção todo este folheto antes de você (ou a sua criança) começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si (ou para a sua criança). Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se você (ou a sua criança) tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Entresto e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você (ou a sua criança) tomar Entresto
3. Como tomar Entresto
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Entresto
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Entresto e para que é utilizado

Entresto é um medicamento para o coração que contém um inibidor da neprilisina e dos recetores da angiotensina. Distribui duas substâncias ativas, sacubitril e valsartan.

Entresto é utilizado para tratar um tipo de insuficiência cardíaca de longa duração em crianças e adolescentes (um ano de idade e mais velhas).

Este tipo de insuficiência cardíaca ocorre quando o coração está fraco e não consegue bombear sangue suficiente para os pulmões e para o resto do corpo. Os sintomas mais comuns de insuficiência cardíaca são falta de ar, fadiga, cansaço e inchaço dos tornozelos.

2. O que precisa de saber antes de você (ou a sua criança) tomar Entresto

Não tome Entresto

- se você (ou a sua criança) tem alergia ao sacubitril, valsartan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se você (ou a sua criança) estiver a tomar outro tipo de medicamento chamado inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) (por exemplo enalapril, lisinopril ou ramipril), que são utilizados para tratar a hipertensão arterial ou a insuficiência cardíaca. Se tem estado a tomar um inibidor da ECA, aguarde 36 horas após a toma da última dose antes de começar a tomar Entresto (Ver “Outros medicamentos e Entresto”).
- se você (ou a sua criança) já teve uma reação adversa chamada angioedema (inchaço rápido sob a pele em zonas tais como a face, garganta, braços e pernas, que pode causar risco de vida se o inchaço da garganta bloquear as vias aéreas) enquanto tomava um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina (ARA) (tais como valsartan, telmisartan ou irbesartan).
- se você (ou a sua criança) tem um historial de angioedema que seja hereditário ou para o qual a causa seja desconhecida (idiopático).
- se você (ou a sua criança) tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com medicamentos que reduzem a pressão arterial contendo aliscireno (ver “Outros medicamentos e Entresto”).
- se você (ou a sua criança) tem doença hepática grave.
- se você (ou a sua criança) estiver grávida de mais de 3 meses (ver “Gravidez e amamentação”).

Se alguma das situações acima se aplica a si, não tome Entresto e fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes ou durante a toma de Entresto:

- se você (ou a sua criança) está a ser tratado com um antagonista dos recetores da angiotensina (ARA) ou aliscireno (ver “Não tome Entresto”).
- se você (ou a sua criança) alguma vez teve angioedema (ver “Não tome Entresto” e secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- se você (ou a sua criança) tem a pressão arterial baixa ou está a tomar outros medicamentos que baixam a pressão arterial (por exemplo, um medicamento que aumenta a produção de urina (diurético)) ou está com vômitos ou diarreia, especialmente se tiver 65 anos de idade ou mais, ou se tem doença renal e tensão arterial baixa.
- se você (ou a sua criança) tem doença nos rins.
- se você (ou a sua criança) sofre de desidratação.
- se a sua artéria renal (ou a da sua criança) é mais estreita.
- se você (ou a sua criança) tem doença hepática.
- se você (ou a sua criança) tiver alucinações, paranoia ou alterações do padrão do sono enquanto está a tomar Entresto.
- se você (ou a sua criança) tem hipercalemia (níveis elevados de potássio no sangue).
- se você (ou a sua criança) sofre de insuficiência cardíaca classificada como classe IV da NYHA (incapaz de efetuar qualquer atividade física sem desconforto e pode ter sintomas mesmo em descanso).

Se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Entresto.

O seu médico pode verificar a quantidade de potássio e sódio no seu sangue a intervalos regulares, durante o tratamento com Entresto. Adicionalmente, o seu médico pode verificar a sua tensão arterial no início do tratamento e quando aumenta as doses do medicamento.

Crianças (menos de um ano de idade)

A utilização deste medicamento em crianças com idade inferior a 1 ano não é recomendada. Existe experiência limitada em crianças deste grupo etário. Entresto comprimidos revestidos por película está disponível para crianças que pesem mais de 40 kg.

Outros medicamentos e Entresto

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se você (ou a sua criança) estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode ser necessário alterar a dose, tomar outras precauções, ou até mesmo parar de tomar algum desses medicamentos. Isto é particularmente importante para os seguintes medicamentos:

- inibidores da ECA. Não tome Entresto com inibidores da ECA. Se tem estado a tomar um inibidor da ECA, aguarde 36 horas após a toma da última dose do inibidor da ECA antes de começar a tomar Entresto (ver “Não tome Entresto”). Se parou de tomar Entresto, aguarde 36 horas após a toma da última dose de Entresto antes de começar a tomar um inibidor da ECA.
- outros medicamentos utilizados para tratar a insuficiência cardíaca ou baixar a pressão arterial, tais como um antagonista dos recetores da angiotensina ou aliscireno (ver “Não tomar Entresto”).
- alguns medicamentos conhecidos como estatinas que são utilizados para baixar os níveis elevados de colesterol (por exemplo atorvastatina).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil ou avafanil, que são medicamentos utilizados para tratar a disfunção erétil ou a hipertensão pulmonar.
- medicamentos que aumentam a quantidade de potássio no sangue. Estes incluem suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.
- analgésicos do tipo chamados medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (Cox-2). Se está a tomar um destes medicamentos, o seu médico poderá querer verificar a sua função renal quando começar ou alterar o tratamento (ver “Advertências e precauções”).
- lítio, um medicamento utilizado para tratar determinados tipos de doença psiquiátrica.
- furosemida, um medicamento pertencente ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida.
- nitroglicerina, um medicamento utilizado no tratamento da angina pectoris.
- alguns tipos de antibióticos (grupo da rifamicina), ciclosporina (utilizado para prevenir a rejeição de órgãos transplantados) ou antivirais, tais como ritonavir (utilizado para tratar o VIH).
- metformina, um medicamento utilizado para o tratamento da diabetes.

Se alguma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Entresto.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Deve informar o seu médico se você (ou a sua criança) pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico irá normalmente aconselhá-la a que pare de tomar este medicamento antes de engravidar ou logo que saiba que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Entresto.

Este medicamento não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado após os 3 meses de gravidez, uma vez que pode causar danos graves ao seu bebé se for usado após o terceiro mês de gravidez.

Amamentação

Entresto não é recomendado em mães que estão a amamentar. Informe o seu médico se está a amamentar ou se vai começar a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Antes de conduzir um veículo, utilizar ferramentas ou operar máquinas, ou desempenhar outras tarefas que requeiram concentração, certifique-se que sabe como Entresto o afecta. Se sentir tonturas ou muito cansado enquanto estiver a tomar este medicamento, não conduza um veículo, não ande de bicicleta ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Entresto contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 97 mg/103 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Entresto

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico (ou da sua criança) decidirá a dose inicial com base no peso corporal e outros fatores, incluindo medicamentos tomados anteriormente. O médico irá ajustar a dose a cada 2-4 semanas, até que seja encontrada a melhor dose.

Entresto deve ser administrado duas vezes por dia (uma vez de manhã e uma vez à noite).

Veja as instruções de utilização para saber como preparar e tomar Entresto granulado em cápsulas para abrir.

Os doentes a tomar Entresto podem desenvolver tensão arterial baixa (tonturas, sensação de cabeça leve), um nível elevado de potássio no sangue (que pode ser detetado quando o seu médico efetuar análises sanguíneas) ou função renal diminuída. Se tal acontecer, o seu médico pode reduzir a dose de qualquer outro medicamento que você (ou a sua criança) esteja a tomar, reduzir temporariamente a dose de Entresto ou parar completamente o tratamento com Entresto.

Se você (ou a sua criança) tomar mais Entresto do que deveria

Se você (ou a sua criança) tiver tomado acidentalmente demasiado granulado de Entresto, ou se alguém tomou o seu granulado, contacte o seu médico imediatamente. Se você (ou a sua criança) sentir tonturas fortes e/ou desmaiar, informe o seu médico o mais rápido possível e deite-se.

Caso você (ou a sua criança) se tenha esquecido de tomar Entresto

É aconselhável tomar o seu medicamento à mesma hora todos os dias. No entanto, se você (ou a sua criança) se esquecer de tomar uma dose, deve simplesmente tomar a próxima dose na hora que estava programada. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se você (ou a sua criança) parar de tomar Entresto

Parar o tratamento com Entresto pode causar o agravamento da sua condição. Não pare de tomar o medicamento a não ser o que o seu médico lhe diga.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.

- Pare de tomar Entresto e procure atendimento médico imediatamente se você (ou a sua criança) notar inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, que podem causar dificuldades em respirar ou engolir. Podem ser sinais de angioedema (um efeito secundário pouco frequente – pode afetar até 1 em 100 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis possíveis:

Se algum dos efeitos indesejáveis mencionados abaixo o afetar de forma grave, informe o seu médico ou farmacêutico.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- tensão arterial baixa, que pode causar sintomas de tonturas e sensação de cabeça leve (hipotensão)
- níveis elevados de potássio no sangue, demonstrado por análises ao sangue (hipercalemia)
- diminuição da função dos rins (compromisso renal)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tosse
- tonturas
- diarreia
- níveis baixos de glóbulos vermelhos, demonstrado por análises ao sangue (anemia)
- cansaço (fadiga)
- incapacidade (aguda) do rim funcionar adequadamente (doença renal grave)
- níveis baixos de potássio no sangue, demonstrado por análises ao sangue (hipocalemia)
- dores de cabeça
- desmaio (síncope)
- fraqueza (astenia)
- mal estar (náuseas)
- tensão arterial baixa (tonturas, sensação de cabeça leve) ao mudar da posição sentado ou deitado para de pé
- gastrite (dor no estômago, náuseas)
- sensação de andar à roda (vertigem)
- níveis baixos de açúcar no sangue, demonstrado por análises ao sangue (hipoglicemia)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- reação alérgica com erupção cutânea e comichão (hipersensibilidade)
- tonturas ao mudar da posição sentado para de pé (tontura postural)
- níveis baixos de sódio no sangue, demonstrado por análises ao sangue (hiponatremia)

Raros (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- ver, ouvir ou sentir coisas que não existem (alucinações)
- alterações do padrão do sono (doenças do sono)

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- paranoia

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se você (ou a sua criança) tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Entresto

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se a embalagem estiver danificada ou apresentar sinais de violação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Entresto

- As substâncias ativas são sacubitril e valsartan.
 - Cada cápsula de Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir (granulado em cápsula) contém quatro grânulos equivalentes a 6,1 mg de sacubitril e 6,4 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).
 - Cada cápsula de Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir (granulado em cápsula) contém dez grânulos equivalentes a 15,18 mg de sacubitril e 16,07 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).
- Os outros ingredientes do granulado são celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra e talco.
- Os ingredientes do revestimento são are copolímero de metacrilato butilado básico, talco, ácido esteárico e laurilsulfato de sódio (ver final da secção 2 sob ‘Entresto contém sódio’).
- Os ingredientes da cápsula são hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro (amarelo) (E172) (apenas Entresto 15 mg/16 mg) e tinta de impressão.
 - Os ingredientes da tinta de impressão são shellac, propilenoglicol, óxido de ferro (vermelho) (E172), solução de amónia (concentrada) e hidróxido de potássio.

Qual o aspeto de Entresto e conteúdo da embalagem

Os grânulos de Entresto 6 mg/6 mg são de cor branca a ligeiramente amarelos, de forma redonda, com aproximadamente 2 mm de diâmetro e são fornecidos numa cápsula. A cápsula tem uma tampa de cor branca, marcada com “04” em vermelho e um corpo transparente, marcado “NVR” em vermelho. Está impressa uma seta no corpo e na tampa da cápsula.

Os grânulos de Entresto 15 mg/16 mg grânulos são de cor branca a ligeiramente amarelos, de forma redonda, com aproximadamente 2 mm de diâmetro e são fornecidos numa cápsula. A cápsula tem uma tampa de cor amarela, marcado “10” em vermelho e um corpo transparente, marcado “NVR” em vermelho. Está impressa uma seta no corpo e na tampa da cápsula.

Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir e Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir são fornecidos em embalagens contendo 60 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Farmaceutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Instruções para tomar Entresto 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir e Entresto 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

Para assegurar que utiliza Entresto granulado corretamente para a sua criança, é importante que siga estas instruções. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irão mostrar-lhe como fazer isso. Fale com qualquer um deles se tiver questões.

Entresto granulado está contido dentro de cápsulas e está disponível em duas dosagens: grânulos de 6 mg/6 mg e grânulos de 15 mg/16 mg. As cápsulas são acondicionadas em carteiras blister. Pode receber uma ou ambas as dosagens dependendo da dose que a sua criança precisar.

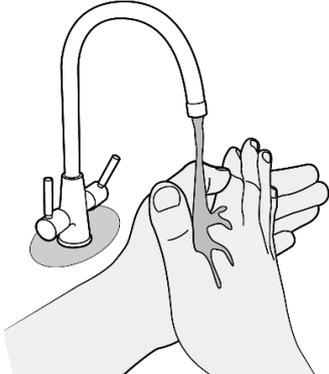
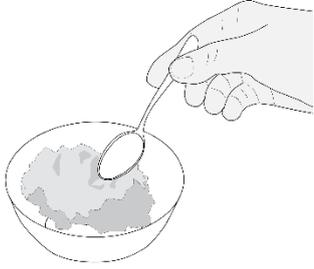
Pode ver as diferenças entre as duas dosagens pela cor da tampa da cápsula e pelo número nela impresso.

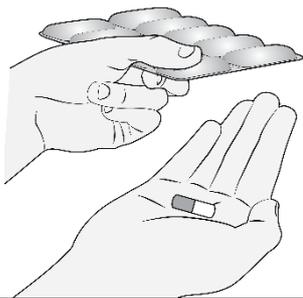
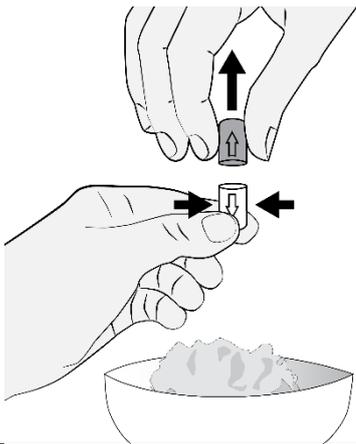
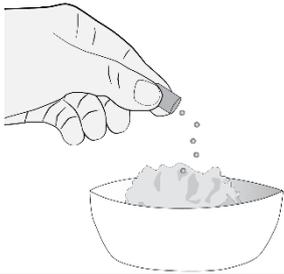
- A cápsula contendo o granulado de 6 mg/6 mg tem uma tampa branca com o número 04 impresso.
- A cápsula contendo o granulado de 15 mg/16 mg tem uma tampa amarela com o número 10 impresso.

As cápsulas contendo o granulado de Entresto devem ser abertas antes de usar.

NÃO engula a cápsula inteira. NÃO engula as cápsulas vazias.

Se usar ambas as doses de Entresto granulado, assegure-se de que usa o número correto de cápsulas de cada dose, conforme instruído pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Passo 1	<ul style="list-style-type: none">• Lave e seque as suas mãos	
Passo 2	<ul style="list-style-type: none">• Coloque os seguintes itens numa superfície plana limpa:<ul style="list-style-type: none">○ Uma pequena tigela, copo ou colher com uma pequena quantidade de comida mole de que a criança goste.○ Carteira(s) blister com cápsulas contendo Entresto granulado.• Verifique que tem a(s) dose(s) correta(s) de Entresto granulado.	

Passo 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pressione o(s) blister(s) para remover a(s) cápsula(s). 	
Passo 4	<p>Para abrir a cápsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segure a cápsula na vertical (com a tampa colorida para cima) de modo a que os grânulos fiquem no fundo da cápsula. • Segure a cápsula sobre comida mole. • Gentilmente, pressione o meio da cápsula e pressione ligeiramente para separar as duas metades da cápsula. Tome cuidado para não derramar o conteúdo. 	
Passo 5	<ul style="list-style-type: none"> • Esvazie todos os grânulos da cápsula para a comida. • Assegure-se de não restam quaisquer grânulos. <p>Repita os passos 4 e 5 se necessitar de mais do que uma cápsula para perfazer a dose prescrita.</p>	
Passo 6	<p>Dê a comida com o granulado à sua criança imediatamente, assegurando-se de que a sua criança a come na totalidade.</p> <p>Assegure-se de que a sua criança não mastiga o granulado para evitar alterações do sabor.</p>	
Passo 7	Deite fora as cápsulas vazias.	