

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete
Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete
Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 24,3 mg sakubitrida i 25,7 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrida i valsartana).

Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 48,6 mg sakubitrida i 51,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrida i valsartana).

Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 97,2 mg sakubitrida i 102,8 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrida i valsartana).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Ljubičasto bijela ovaloidna bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova, bez ureza, s utisnutom oznakom „NVR“ s jedne strane i „LZ“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Blijedo žuta ovaloidna bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova, bez ureza, s utisnutom oznakom „NVR“ s jedne strane i „L1“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Svijetlo ružičasta ovaloidna bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova, bez ureza, s utisnutom oznakom „NVR“ s jedne strane i „L11“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Entresto je indiciran u odraslih bolesnika za liječenje simptomatskog kroničnog zatajenja srca sa smanjenom ejskijskom frakcijom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza lijeka Entresto je jedna tableta od 49 mg/51 mg dvaput na dan, osim u niže opisanim situacijama. Dozu treba udvostručiti u 2.-4. tjednu do ciljane doze od jedne tablete od 97 mg/103 mg dvaput na dan, ovisno o tome kako je bolesnik podnosi (vidjeti dio 5.1).

Ako bolesnici osjete probleme s podnošljivosti (sistolčki krvni tlak [SKT] ≤ 95 mmHg, simptomatsku hipotenziju, hiperkalijemiju, disfunkciju bubrega) preporučuje se prilagođavanje istodobno primijenjenih lijekova, privremeno postupno sniženje doze ili prekid primjene lijeka Entresto (vidjeti dio 4.4).

U PARADIGM-HF ispitivanju, Entresto je primijenjen zajedno s drugim terapijama za liječenje zatajenja srca, umjesto ACE inhibitora ili drugog blokatora receptora angiotenzina II (engl. *angiotensin II receptor blocker*, ARB) (vidjeti dio 5.1). Postoji ograničeno iskustvo s bolesnicima koji trenutno ne uzimaju ACE inhibitor ili ARB ili koji uzimaju niske doze tih lijekova, stoga se preporučuje početna doza od 24 mg/26 mg dvaput na dan i polagana titracija doze (udvostručavanje svaka 3-4 tjedna) u tih bolesnika (vidjeti podnaslov „TITRATION“ u dijelu 5.1).

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s razinom kalija u serumu $>5,4$ mmol/l ili sa SKT-om <100 mmHg (vidjeti dio 4.4). Početna doza od 24 mg/26 mg dvaput na dan se treba razmotriti u bolesnika sa SKT-om ≥ 100 do 110 mmHg.

Entresto se ne smije primjenjivati istodobno s ACE inhibitorom ili ARB-om. Zbog potencijalnog rizika od angioedema kada se primjenjuje istodobno s ACE inhibitorom, on se ne smije uvesti u terapiju najmanje 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Valsartan sadržan u lijeku Entresto više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu (vidjeti dio 5.2).

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Entresto, sljedeću dozu treba uzeti prema rasporedu.

Posebne populacije

Starija populacija

Doza treba biti u skladu s bubrežnom funkcijom starijeg bolesnika.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *estimated Glomerular Filtration Rate* [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) oštećenjem bubrega. Početna doza od 24 mg/26 mg dvaput na dan treba se razmotriti u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Budući da postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 5.1), lijek Entresto u tih bolesnika treba primjenjivati s oprezom te se preporučuje početna doza od 24 mg/26 mg dvaput na dan. Ne postoji iskustvo u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega te se primjena lijeka Entresto u tih bolesnika ne preporučuje.

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se Entresto primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (stupanj A prema Child-Pugh klasifikaciji). Postoji ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj B) ili s AST/ALT vrijednostima višim od dvostruke vrijednosti gornje granice normalnog raspona. Entresto treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika te se preporučuje početna doza od 24 mg/26 mg dvaput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Entresto je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (Child-Pugh stupanj C) (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Entresto u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Entresto se može primjenjivati uz obrok ili bez njega (vidjeti dio 5.2). Tablete se moraju progutati uz čašu vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena s ACE inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Entresto se ne smije primjenjivati do 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom.
- Angioedem u anamnezi povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om (vidjeti dio 4.4).
- Nasljedni ili idiopatski angioedem (vidjeti dio 4.4).
- Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza i kolestaza (vidjeti dio 4.2).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

- Kombinacija sakubitрила/valsartana s ACE inhibitorom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3). Sakubitрил/valsartan se ne smije započinjati do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Ako se prekine liječenje sakubitrilom/valsartanom, terapija ACE inhibitorom ne smije se započinjati do 36 sati nakon zadnje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).
- Kombinacija sakubitрила/valsartana s direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren nije preporučljiva (vidjeti dio 4.5). Kombinacija sakubitрила/valsartana s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).
- Entresto sadrži valsartan i stoga se ne smije primjenjivati zajedno s drugim lijekom koji sadrži ARB (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Hipotenzija

Liječenje se ne smije započeti dok SKT nije ≥ 100 mmHg. Bolesnici sa SKT < 100 mmHg nisu bili ispitivani (vidjeti dio 5.1). Slučajevi simptomatske hipotenzije zabilježeni su u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom tijekom kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina, bolesnika s bolesti bubrega i bolesnika s niskim SKT-om (< 112 mmHg). Kada se započinje terapija ili tijekom titracije doze sakubitri/valsartana, potrebno je rutinski pratiti krvni tlak. Ako dođe do hipotenzije, preporučuje se privremeno postupno sniženje doze ili prekid primjene sakubitri/valsartana (vidjeti dio 4.2). Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze diuretika, istodobno primjenjivanih antihipertenziva i liječenje drugih uzroka hipotenzije (npr. hipovolemije). Veća je vjerojatnost da će se pojaviti simptomatska hipotenzija u bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine, npr. zbog liječenja diureticima, ograničenja unosa soli, proljeva ili povraćanja. Snižena razina natrija i/ili smanjeni volumen tekućine treba korigirati prije početka liječenja sakubitrilom/valsartanom, međutim, takve korektivne mjere potrebno je pažljivo odvagati u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom.

Oštećena bubrežna funkcija

Procjena bolesnika sa zatajenjem srca uvijek treba uključivati procjenu bubrežne funkcije. Bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega izloženi su većem riziku od razvoja hipotenzije (vidjeti dio 4.2). Postoji vrlo ograničeno iskustvo s bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega (procijenjeni GFR < 30 ml/min/1,73m²) te bi ti bolesnici mogli biti izloženi najvećem riziku od hipotenzije (vidjeti dio 4.2). Ne postoji iskustvo u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega te se primjena sakubitri/valsartana u tih bolesnika ne preporučuje.

Pogoršanje bubrežne funkcije

Primjena sakubitri/valsartana može biti povezana sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ovaj se rizik može dodatno povećati dehidracijom ili istodobnom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) (vidjeti dio 4.5). Postupno sniženje doze treba razmotriti u bolesnika u kojih se razvije klinički značajno smanjenje bubrežne funkcije.

Hiperkalijemija

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s razinom kalija u serumu $> 5,4$ mmol/l. Primjena sakubitri/valsartana može biti povezana s povećanim rizikom od hiperkalijemije, iako može doći i do hipokalijemije (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se praćenje kalija u serumu, osobito u bolesnika koji imaju rizične čimbenike kao što su oštećenje bubrega, šećerna bolest ili hipoaldosteronizam ili koji su na prehrani s visokim udjelom kalija ili koji uzimaju mineralokortikoidne antagoniste (vidjeti dio 4.2). Ako se u bolesnika javi klinički značajna hiperkalijemija, preporučuje se prilagođavanje lijekova koji se istodobno primjenjuju, ili privremeno postupno sniženje doze ili trajni prekid primjene. Ako je razina kalija u serumu $> 5,4$ mmol/l, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Entresto.

Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom. Ako se pojavi angioedem, primjenu sakubitri/valsartana treba odmah prekinuti te pružiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok se znakovi i simptomi u potpunosti i trajno ne povuku. Lijek se ne smije ponovno primijeniti. U slučajevima potvrđenog angioedema kada je oticanje ograničeno na lice i usta, stanje se općenito povuklo bez liječenja, iako su antihistaminici korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom larinksa može biti smrtonosan. Ako je uključen jezik, glotis ili larinks, što može uzrokovati opstrukciju dišnih puteva, potrebno je odmah primijeniti odgovarajuću terapiju, npr. otopinu adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) i/ili mjere potrebne da bi se osigurao otvoreni dišni put.

Bolesnici s angioedemom u anamnezi nisu bili ispitivani. Budući da oni mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema, preporučuje se oprez ako se sakubitril/valsartan koristi u tih bolesnika. Sakubitril/valsartan je kontraindiciran u bolesnika s angioedemom u anamnezi koji je povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om ili u bolesnika s nasljednim ili idiopatskim angioedemom (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici crne rase imaju veću osjetljivost na razvoj angioedema (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici sa stenozom bubrežne arterije

Sakubitril/valsartan može povećati razine ureje u krvi i kreatinina u serumu u bolesnika s obostranom ili jednostranom stenozom bubrežne arterije. Potreban je oprez u bolesnika sa stenozom bubrežne arterije i preporučuje se praćenje bubrežne funkcije.

Bolesnici sa stupnjem IV prema NYHA funkcionalnoj klasifikaciji

Potreban je oprez kada se započinje terapija sakubitrilom/valsartanom u bolesnika sa stupnjem IV prema NYHA funkcionalnoj klasifikaciji zbog ograničenog kliničkog iskustva u toj populaciji.

B-tip natriuretskog peptida (BNP)

BNP nije odgovarajući biomarker zatajenja srca u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom zato što je supstrat neprilizina (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Postoji ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj B) ili s AST/ALT vrijednostima višim od dvostruke vrijednosti gornje granice normalnog raspona. U tih bolesnika, izloženost može biti povećana i sigurnost nije utvrđena. Stoga se savjetuje oprez prilikom njegove primjene u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Sakubitril/valsartan je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (Child-Pugh stupanj C) (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije koje rezultiraju kontraindikacijom

ACE inhibitori

Istodobna primjena sakubitrila/valsartana s ACE inhibitorima je kontraindicirana, jer istodobna inhibicija neprilizina (NEP) i ACE-a može povećati rizik od angioedema. Primjena sakubitrila/valsartana ne smije se započinjati do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Terapija ACE inhibitorom ne smije se započinjati do 36 sati nakon zadnje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Aliskiren

Istodobna primjena sakubitrila/valsartana i lijekova koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.3). Kombinacija sakubitrila/valsartana i izravnih inhibitora renina kao što je aliskiren nije preporučena (vidjeti dio 4.4). Kombinacija sakubitrila/valsartana s aliskirenom je potencijalno povezana s višom učestalošću nuspojava kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Interakcije koje rezultiraju time da se ne preporučuje istodobna primjena

Sakubitril/valsartan sadrži valsartan pa se stoga ne smije primjenjivati zajedno s drugim lijekom koji sadrži ARB (vidjeti dio 4.4).

Interakcije koje zahtijevaju mjere opreza

Supstrati OATP1B1 i OATP1B3, npr. statini

In vitro podaci upućuju na to da sakubitril inhibira OATP1B1 i OATP1B3 prijenosnike. Entresto stoga može povećati sistemsku izloženost supstratima OATP1B1 i OATP1B3 kao što su statini. Istodobna primjena sakubitrila/valsartana povećala je C_{max} atorvastatina i njegovih metabolita za do 2 puta te AUC za do 1,3 puta. Potreban je oprez kada se sakubitril/valsartan primjenjuje istodobno sa statinima. Nije primjećena klinički značajna interakcija prilikom istodobne primjene simvastatina i lijeka Entresto.

PDE5 inhibitori uključujući sildenafil

Dodavanje jednokratne doze sildenafilu sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog tlaka u usporedbi s primjenom samog sakubitrila/valsartana. Stoga je potreban oprez kada se započinje liječenje sildenafilom ili drugim PDE5 inhibitorom u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

Kalij

Istodobna primjena diuretika koji štede kalij (triamteren, amilorid), mineralokortikoidnih antagonista (npr. spironolakton, eplerenon), nadomjestaka kalija, zamjena za sol koje sadrže kalij ili drugih tvari (kao što je heparin) može dovesti do povišenja kalija u serumu, te do povišenja serumskog kreatinina. Preporučuje se praćenje kalija u serumu ako se sakubitril/valsartan primjenjuje istodobno s tim tvarima (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)

U starijih bolesnika, bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine (uključujući one na terapiji diureticima), ili bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, istodobna primjena sakubitrila/valsartana i NSAID-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije kada se započinje ili modificira liječenje u bolesnika na sakubitrilu/valsartanu koji istodobno uzimaju NSAID-e (vidjeti dio 4.4).

Litij

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II. Interakcije između sakubitrila/valsartana i litija nisu bile ispitivane. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje. Ako se pokaže da je nužna primjena kombinacije, preporučuje se pažljivo praćenje razina litija u serumu. Ako se koristi i diuretik, rizik od toksičnosti litija može se dodatno povećati.

Furosemid

Istodobna primjena sakubitrila/valsartana i furosemida nije imala učinka na farmakokinetiku sakubitrila/valsartana, ali smanjila je C_{max} furosemida za 50% i AUC za 28%. Iako nije bilo relevantne promjene u volumenu urina, izlučivanje natrija putem urina smanjilo se u roku od 4 sata i 24 sata nakon istodobne primjene. Prosječna dnevna doza furosemida bila je nepromijenjena u odnosu na početnu do kraja ispitivanja PARADIGM-HF u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

Nitrati, npr. nitroglicerina

Nije bilo interakcije između sakubitrila/valsartana i intravenski primijenjenog nitroglicerina s obzirom na smanjenje krvnog tlaka. Istodobna primjena nitroglicerina i sakubitrila/valsartana bila je povezana s terapijskom razlikom od 5 otkucaja u srčanoj frekvenciji u usporedbi s primjenom samog nitroglicerina. Sličan učinak na srčanu frekvenciju može se javiti kada se sakubitril/valsartan istodobno primjenjuje sa sublingvalnim, oralnim ili transdermalnim nitratima. U principu, nije potrebno prilagođavanje doze.

OATP i MRP2 prijenosnici

Aktivni metaboliti sakubitrida (LBQ657) i valsartana su supstrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; valsartan je također supstrat MRP2. Stoga istodobna primjena sakubitrida/valsartana s inhibitorima OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (npr. rifampicinom, ciklosporinom), OAT1 (npr. tenofovirom, cidofovirom) ili MRP2 (npr. ritonavirovom) može povećati sistemsku izloženost LBQ657 ili valsartanu. Potrebno je primijeniti odgovarajući oprez kod započinjanja ili završavanja istodobnog liječenja s takvim lijekovima.

Metformin

Istodobna primjena sakubitrida/valsartana s metforminom smanjila je i C_{max} i AUC metformina za 23%. Klinička relevantnost tih nalaza nije poznata. Stoga je potrebno ocijeniti klinički status bolesnika kada se započinje terapija sakubitridom/valsartanom u bolesnika koji primaju metformin.

Bez značajne interakcije

Nije bila uočena klinički značajna interakcija između lijekova kada se sakubitrid/valsartan primjenjivao istodobno s digoksinom, varfarinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, omeprazolom, karvedilolom ili kombinacijom levonorgestrel/etinilestradiol.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena sakubitrida/valsartana se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Valsartan

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije zaključan, međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s ARB-ovima, slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije ARB-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na zamjenska antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje ARB-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju. Poznato je da izloženost terapiji ARB-ovima tijekom drugog i trećeg tromjesečja u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju).

Ako je do izloženosti ARB-ovima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale ARB-ove treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dio 4.3).

Sakubitrid

Ne postoje podaci o primjeni sakubitrida u trudnica. Ispitivanja u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Sakubitrid/valsartan

Ne postoje podaci o primjeni sakubitrida/valsartana u trudnica. Ispitivanja sakubitrida/valsartana u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sakubitril/valsartan u majčino mlijeko. Sastojci lijeka Entresto, sakubitril i valsartan, izlučivali su se u mlijeko štakorica u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalnog rizika od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi, lijek se ne preporučuje tijekom dojenja. Potrebno je odlučiti treba li se suzdržati od dojenja ili prekinuti primjenu lijeka Entresto tijekom dojenja, uzimajući u obzir važnost sakubitrila/valsartana za majku.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku sakubitrila/valsartana na ljudsku plodnost. Nije dokazano narušavanje plodnosti u ispitivanjima u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sakubitril/valsartan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da povremeno može doći do omaglice ili umora.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja sakubitrilom/valsartanom bile su hipotenzija (17,6%), hiperkalemija (11,6%) i oštećenje bubrega (10,1%) (vidjeti dio 4.4). Angioedem je prijavljen u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom (0,5%) (vidjeti opis odabranih nuspojava).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su poredane po klasifikaciji organskih sustava i zatim po učestalosti, pri čemu su najučestalije navedene prve, prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1 Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalijemija*	Vrlo često
	Hipokalijemija	Često
	Hipoglikemija	Često
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često
	Glavobolja	Često
	Sinkopa	Često
	Posturalna omaglica	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija*	Vrlo često
	Ortostatska hipotenzija	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Često
	Mučnina	Često
	Gastritis	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Manje često
	Osip	Manje često
	Angioedem*	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Oštećenje bubrega*	Vrlo često
	Zatajenje bubrega (zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega)	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Često
	Astenija	Često

*Vidjeti opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Angioedem

Angioedem je prijavljen u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom. U ispitivanju PARADIGM-HF, angioedem je bio zabilježen u 0,5% bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom, u usporedbi s 0,2% bolesnika liječenih enalaprilom. Viša incidencija angioedema bila je uočena u bolesnika crne rase liječenih sakubitrilom/valsartanom (2,4%) i enalaprilom (0,5%) (vidjeti dio 4.4).

Hiperkalijemija i kalij u serumu

U ispitivanju PARADIGM-HF, hiperkalijemija i koncentracije kalija u serumu > 5.4 mmol/l bile su prijavljene u 11,6% i 19,7% bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom, odnosno u 14,0% i 21,1% bolesnika liječenih enalaprilom.

Krvni tlak

U ispitivanju PARADIGM-HF, hipotenzija i klinički značajan niski sistolički krvni tlak (< 90 mmHg i smanjenje od početne vrijednosti > 20 mmHg) bili su prijavljeni u 17,6% i 4,76% bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom, odnosno u 11,9% i 2,67% bolesnika liječenih enalaprilom.

Oštećenje bubrega

U ispitivanju PARADIGM-HF, oštećenje bubrega je prijavljeno u 10,1% bolesnika liječenih sakubitriplom/valsartanom te u 11,5% bolesnika liječenih enalaprilom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju u ljudi. Jednokratna doza od 583 mg sakubitripla/617 mg valsartana i višestruke doze od 437 mg sakubitripla/463 mg valsartana (14 dana) bile su ispitivane u zdravih dobrovoljaca i dobro su se podnosile.

Hipotenzija je najvjerojatniji simptom predoziranja zbog učinaka sakubitripla/valsartana na smanjenje krvnog tlaka. Potrebno je osigurati simptomatsko liječenje.

Nije vjerojatno da će se lijek ukloniti hemodijalizom zbog visokog stupnja vezanja za proteine (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; blokatori receptora angiotenzina II, ostale kombinacije, ATK oznaka: C09DX04

Mehanizam djelovanja

Sakubitril/valsartan pokazuje mehanizam djelovanja inhibitora angiotenzinskog receptora i neprilizina tako što istodobno inhibira neprilizin (neutralna endopeptidaza; NEP) putem LBQ657, aktivnog metabolita prolijeka sakubitripla, te blokira receptor angiotenzina II tip 1 (AT1) putem valsartana. Komplementarne kardiovaskularne koristi sakubitripla/valsartana u bolesnika sa zatajenjem srca pripisuju se povećanju količine peptida koje neprilizin razgrađuje, kao što su natriuretski peptidi (NP), pomoću LBQ657 i istodobnoj inhibiciji učinaka angiotenzina II od strane valsartana. NP-i ostvaruju svoje učinke aktiviranjem za membranu vezanih receptora sparenih s guanilil ciklazom, što rezultira povišenim koncentracijama drugog glasnika cikličkog guanozin monofosfata (cGMP), što bi moglo rezultirati vazodilatacijom, natriurezom i diurezom, povećanjem glomerularne filtracije i protoka krvi kroz bubrege, inhibicijom otpuštanja renina i aldosterona, smanjenjem simpatičke aktivnosti te antihipertrofičnim i antifibrotičkim učincima.

Valsartan inhibira štetne kardiovaskularne i renalne učinke angiotenzina II tako što selektivno blokira AT1 receptor te također inhibira otpuštanje aldosterona ovisno o angiotenzinu II. To sprječava održanu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koja bi rezultirala vazokonstrikcijom, zadržavanjem natrija i tekućine putem bubrega, aktivacijom staničnog rasta i proliferacije te naknadnim maladaptivnim kardiovaskularnim remodeliranjem.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci sakubitrida/valsartana ocjenjivani su nakon primjene jednokratne i višekratnih doza u zdravih ispitanika i u bolesnika sa zatajenjem srca, te su u skladu s istodobnom inhibicijom neprilizina i blokadom RAAS-a. U 7-dnevnom ispitivanju kontroliranom valsartanom u bolesnika sa sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF), primjena sakubitrida/valsartana rezultirala je početnim povećanjem natriureze, povećanjem koncentracije cGMP-a u mokraći te smanjenim razinama u plazmi srednje-regionalnog proatrijalnog natriuretskog peptida (MR-proANP) i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) u usporedbi s valsartanom. U 21-dnevnom ispitivanju u bolesnika s HFrEF-om, sakubitrid/valsartan je značajno povećao ANP i cGMP u mokraći te cGMP u plazmi, a smanjio NT-proBNP, aldosteron i endotelin-1 u plazmi u usporedbi s početnim vrijednostima. AT1 receptor je također blokiran što je dokazano povećanom aktivnosti renina u plazmi i koncentracijama renina u plazmi. U ispitivanju PARADIGM-HF, sakubitrid/valsartan je smanjio NT-proBNP u plazmi i povećao BNP u plazmi i cGMP u mokraći u usporedbi s enalaprilom. BNP nije prikladan biomarker zatajenja srca u bolesnika liječenih sakubitridom/valsartanom zato što je BNP supstrat neprilizina (vidjeti dio 4.4). NT-proBNP nije supstrat neprilizina i stoga je prikladniji biomarker.

U temeljitom kliničkom ispitivanju QTc intervala u zdravih muških ispitanika, jednokratne doze sakubitrida/valsartana od 194 mg sakubitrida/206 mg valsartana te 583 mg sakubitrida/617 mg valsartana nisu imale učinak na srčanu repolarizaciju.

Neprilizin je jedan od mnogih enzima uključenih u klirens amiloida- β ($A\beta$) iz mozga i cerebrospinalne tekućine. Primjena sakubitrida/valsartana 194 mg sakubitrida/206 mg valsartana jedanput na dan tijekom dva tjedna u zdravih ispitanika bila je povezana s povećanjem $A\beta$ 1-38 u cerebrospinalnoj tekućini u usporedbi s placebom; nije bilo promjena u koncentracijama $A\beta$ 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini. Klinička relevantnost ovog nalaza nije poznata (vidjeti dio 5.3).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Doze od 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg i 97 mg/103 mg se u nekim publikacijama nazivaju 50, 100 ili 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, ključno ispitivanje faze 3, je bilo multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u 8442 bolesnika u kojem se uspoređivao sakubitrid/valsartan s enalaprilom, gdje su oba lijeka primjenjivana u odraslih bolesnika s kroničnim zatajenjem srca, NYHA klase II-IV i smanjenom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula [LVEF] $\leq 40\%$, kasnije izmijenjeno u $\leq 35\%$) uz druge terapije za zatajenje srca. Primarni kompozitni ishod obuhvatio je kardiovaskularnu (KV) smrt ili hospitalizaciju zbog zatajenja srca. Bolesnici koji su imali SKT < 100 mmHg, teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i teško oštećenje jetre bili su isključeni kod probira i stoga nisu bili prospektivno ispitivani.

Prije sudjelovanja u ispitivanju bolesnici su bili dobro liječeni standardnom terapijom koja je uključivala ACE inhibitore/ARB-ove ($> 99\%$), beta blokatore (94%), mineralokortikoidne antagoniste (58%) i diuretike (82%). Medijan trajanja praćenja bio je 27 mjeseci, a bolesnici su se liječili do 4,3 godine.

Bolesnici su trebali prekinuti postojeću terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om te ući u uzastopno jednostruko slijepo ulazno razdoblje tijekom kojeg su primali terapiju enalaprilom 10 mg dvaput na dan, nakon čega je slijedilo jednostruko slijepo liječenje sakubitridom/valsartanom 100 mg dvaput na dan, povećano na 200 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.8 za prekide tijekom tog razdoblja). Zatim su bili randomizirani u dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su primali ili sakubitrid/valsartan 200 mg ili enalapril 10 mg dvaput na dan [sakubitrid/valsartan (n=4209); enalapril (n=4233)].

Srednja dob ispitivane populacije bila je 64 godine, a 19% imalo je 75 godina ili više. Kod randomizacije je 70% bolesnika bilo NYHA klase II, 24% je bilo klase III, a 0,7% je bilo klase IV. Srednja LVEF bila je 29% i bilo je 963 (11,4%) bolesnika s početnom LVEF >35% i ≤40%.

U skupini koja je primala sakubitril/valsartan, 76% bolesnika ostalo je na ciljnoj dozi od 200 mg dvaput na dan na kraju ispitivanja (srednja dnevna doza od 375 mg). U skupini koja je primala enalapril, 75% bolesnika ostalo je na ciljnoj dozi od 10 mg dvaput na dan na kraju ispitivanja (srednja dnevna doza od 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan je bio superioran u odnosu na enalapril, smanjujući rizik od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog zatajenja srca na 21,8% u usporedbi s 26,5% kod bolesnika liječenih enalaprilom. Apsolutna smanjenja rizika bila su 4,7% za kompozitni ishod KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajenja srca, 3,1% samo za KV smrt te 2,8% samo za prvu hospitalizaciju zbog zatajenja srca. Relativno smanjenje rizika iznosilo je 20% u odnosu na enalapril (vidjeti Tablicu 2). Ovaj je učinak bio uočen rano i održao se za vrijeme trajanja ispitivanja (vidjeti Sliku 1). Obje su komponente doprinijele smanjenju rizika. Iznenadna smrt predstavljala je 45% kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 20% u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom u usporedbi s bolesnicima liječenim enalaprilom (HR 0,80, p=0,0082). Zatajenje srca kao pumpe predstavljalo je 26% kardiovaskularnih smrti i bilo je smanjeno za 21% u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom u usporedbi s bolesnicima liječenima enalaprilom (HR 0,79, p=0,0338).

Ovo smanjenje rizika bilo je dosljedno uočavano u podskupinama koje su uključivale: spol, dob, rasu, geografiju, NYHA klasu (II/III), ejekcijsku frakciju, bubrežnu funkciju, šećernu bolest ili hipertenziju u anamnezi, prijašnju terapiju za zatajenje srca i fibrilaciju atrijsku.

Sakubitril/valsartan je poboljšao preživljenje uz značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka od 2,8% (sakubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). Relativno smanjenje rizika bilo je 16% u usporedbi s enalaprilom (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2 Učinak liječenja za primarni kompozitni ishod, njegove komponente i smrtnost od svih uzroka tijekom medijana praćenja od 27 mjeseci

	Sakubitril/ valsartan N=4,187 [#] n (%)	Enalapril N=4,212 [#] n (%)	Omjer rizika (95% CI)	Relativno smanje- nje rizika	p-vrijedno- st ***
Primarni kompozitni ishod KV smrti i hospitalizacija zbog zatajenja srca*	914 (21,83)	1,117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Pojedinačne komponente primarnog kompozitnog ishoda					
KV smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prva hospitalizacija zbog zatajenja srca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Sekundarni ishod					
Smrtnost od svih uzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

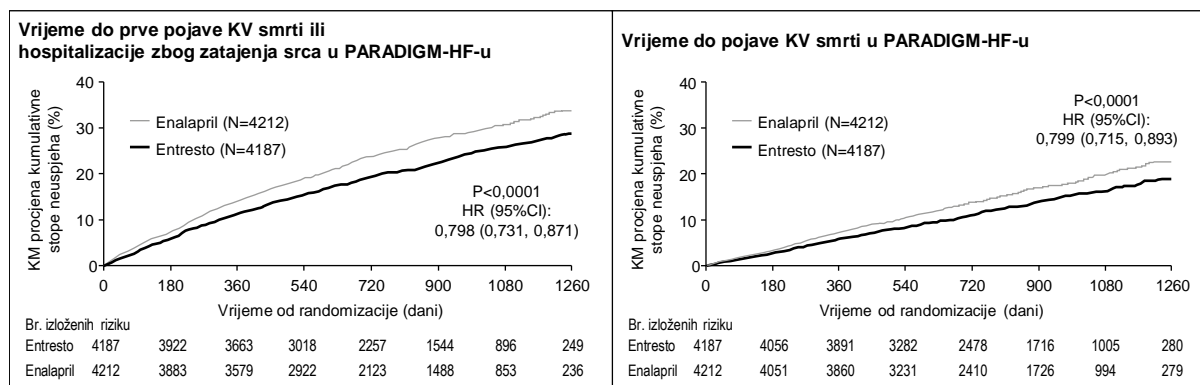
*Primarni ishod bio je definiran kao vrijeme do prvog događaja KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajenja srca.

**KV smrt uključuje sve bolesnike koji su umrli do isključnog datuma bez obzira na prethodnu hospitalizaciju.

***Jednostrana p-vrijednost

[#]Potpuni set za analizu

Slika 1 Kaplan-Meierove krivulje za primarni kompozitni ishod i komponentu KV smrti



TITRATION

TITRATION je bilo 12-tjedno ispitivanje sigurnosti i podnošljivosti u 538 bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (NYHA klasa II–IV) i sistoličkom disfunkcijom (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula $\leq 35\%$) koji nisu nikada primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili na različitim dozama ACE inhibitora ili ARB-a prije ulaska u ispitivanje. Bolesnici su primali početnu dozu sakubitri/valsartana od 50 mg dvaput na dan te bili titrirani na 100 mg dvaput na dan, zatim na ciljnu dozu od 200 mg dvaput na dan, s režimom doziranja od 3 tjedna ili od 6 tjedana.

Više je bolesnika koji nikada prije nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili koji su bili na terapiji niskom dozom (ekvivalentno < 10 mg enalapri/ dan) moglo postići i održati dozu sakubitri/valsartana od 200 mg kada se doza titrirala prema većoj tijekom 6 tjedana (84,8%) u odnosu na 3 tjedna (73,6%). Ukupno je 76% bolesnika postiglo i održalo ciljnu dozu sakubitri/valsartana 200 mg dvaput na dan bez ikakvog prekida u doziranju ili postupno sniženje doze tijekom 12 tjedana.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka sakubitri/valsartan u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju zatajenja srca (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Valsartan sadržan u sakubitri/valsartanu više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu; 26 mg, 51 mg i 103 mg valsartana u sakubitri/valsartanu ekvivalentno je 40 mg, 80 mg, odnosno 160 mg valsartana u drugim formulacijama tableta na tržištu.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, sakubitri/valsartan se disocira u valsartan i prolijek sakubitri. Sakubitri se dalje metabolizira u aktivni metabolit LBQ657. Oni postižu vršne koncentracije u plazmi za 2 sata, 1 sat, odnosno 2 sata. Procjenjuje se da je apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene sakubitri/valsartana više od 60%, odnosno 23%.

Nakon doziranja sakubitri/valsartana dvaput na dan, razine sakubitri/valsartana u stanju dinamičke ravnoteže postižu se za tri dana. U stanju dinamičke ravnoteže, sakubitri i valsartan ne akumuliraju se značajno, dok se LBQ657 akumulira 1,6 puta. Primjena s hranom nema klinički značajan utjecaj na sistemske izloženosti sakubitri/valsartana, LBQ657 i valsartana. Sakubitri/valsartan se može primjenjivati uz hranu ili bez nje.

Distribucija

Sakubitritil, LBQ657 i valsartan se u velikoj mjeri vežu za proteine u plazmi (94-97%). Na temelju usporedbe izloženosti plazme i cerebrospinalne tekućine, LBQ657 prelazi krvno-moždanu barijeru u ograničenoj mjeri (0,28%). Prosječni prividni volumen distribucije valsartana i sakubitritila bio je 75 litara odnosno 103 litre.

Biotransformacija

Sakubitritil lako prelazi u LBQ657 pomoću karboksilesteraza 1b i 1c; LBQ657 se dalje ne metabolizira u značajnom opsegu. Valsartan se minimalno metabolizira, budući da se samo oko 20% doze vraća u obliku metabolita. Utvrđen je hidroksilni metabolit valsartana u plazmi pri niskim koncentracijama (<10%).

Budući da je metabolizam sakubitritila i valsartana posredovan CYP450 enzimima minimalan, ne očekuje se da će istodobna primjena lijekova koji utječu na CYP450 enzime utjecati na farmakokinetiku.

In vitro metabolička ispitivanja ukazuju na to da je potencijal za interakcije s lijekovima na temelju CYP450 nizak, budući da je metabolizam sakubitritila/valsartana putem CYP450 enzima ograničen. Sakubitritil/valsartan ne inducira niti inhibira CYP450 enzime.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene, 52-68% sakubitritila (prvenstveno kao LBQ657) i ~13% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se mokraćom; 37-48% sakubitritila (prvenstveno kao LBQ657) i 86% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se stolicom.

Sakubitritil, LBQ657 i valsartan eliminiraju se iz plazme sa srednjim vremenom polueliminacije ($T_{1/2}$) od otprilike 1,43 sata, 11,48 sati, odnosno 9,90 sati.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitritila, LBQ657 i valsartana bila je otprilike linearna u rasponu doza sakubitritila/valsartana od 24 mg sakubitritila/26 mg valsartana do 97 mg sakubitritila/103 mg valsartana.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Izloženost LBQ657 i valsartanu povećava se u ispitanika starijih od 65 godina za 42%, odnosno 30% u usporedbi s mlađim ispitanicima.

Oštećena bubrežna funkcija

Uočena je korelacija između bubrežne funkcije i sistemske izloženosti LBQ657 u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega. Izloženost LBQ657 u bolesnika s umjerenim ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i teškim oštećenjem bubrega ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bila je 1,4-puta odnosno 2,2-puta viša u usporedbi s bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) koji su bili najveća skupina bolesnika uključena u PARADIGM-HF. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika koji su na dijalizi. Međutim, LBQ657 i valsartan u velikoj se mjeri vežu za protein u plazmi i stoga je malo vjerojatno da će se ukloniti dijalizom.

Oštećena jetrena funkcija

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, izloženosti sakubitrilu povećale su se za 1,5, odnosno 3,4 puta, LBQ657 za 1,5, odnosno 1,9 puta, a valsartanu za 1,2, odnosno 2,1 puta, u usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Međutim, u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre izloženosti slobodnih koncentracija LBQ657 povećale su se za 1,47 odnosno 3,08 puta, a izloženosti slobodnih koncentracija valsartana povećale su se za 1,09 odnosno 2,20 puta, u usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Sakubitril/valsartan nije bio ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Učinak spola

Farmakokinetika sakubitrila/valsartana (sakubitrila, LBQ657 i valsartana) slična je između muških i ženskih ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci (uključujući ispitivanja s komponentama sakubitriplom i valsartanom i/ili sakubitriplom/valsartanom) ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i plodnosti.

Plodnost, reprodukcija i razvoj

Liječenje sakubitriplom/valsartanom tijekom organogeneze rezultiralo je povećanom embriofetalnom smrtnosti u štakora pri dozama ≥ 49 mg sakubitrila/51 mg valsartana/kg/dan ($\leq 0,72$ puta najveće preporučene doze za ljude [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD] na temelju AUC-a) i u zečeva pri dozama $\geq 4,9$ mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan (2 odnosno 0,03 puta MRHD-a na temelju AUC-a valsartana, odnosno LBQ657). On je teratogen na temelju niske incidencije fetalne hidrocefalije, povezano s toksičnim dozama za majku, što je bilo uočeno u zečeva uz dozu sakubitrila/valsartana $\geq 4,9$ mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Kardiovaskularne abnormalnosti (uglavnom kardiomegalija) uočene su u fetusa zečeva pri dozama koje nisu toksične za majku (1,46 mg sakubitrila/1,54 mg valsartana/kg/dan). Blago povećanje dviju varijacija fetusnog skeleta (deformirana sternebra, dvostrana osifikacija sternebre) bilo je uočeno u zečeva pri dozi sakubitrila/valsartana od 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Štetni embriofetalni učinci sakubitrila/valsartana pripisuju se antagonističkoj aktivnosti prema angiotenzinskom receptoru (vidjeti dio 4.6).

Liječenje sakubitriplom tijekom organogeneze rezultiralo je embriofetalnom smrtnošću i embriofetalnom toksičnošću (smanjena fetalna tjelesna težina i malformacije skeleta) u zečeva pri dozama povezanima s maternalnom toksičnošću (500 mg/kg/dan; 5,7 puta MRHD-a na temelju AUC-a LBQ657). Blago generalizirana odgoda osifikacije bila je uočena u dozama > 50 mg/kg/dan. Taj nalaz se ne smatra štetnim. Nisu uočeni dokazi embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti u štakora liječenih sakubitriplom. Embriofetalna razina bez opaženih štetnih učinaka (NOAEL) za sakubitril bila je najmanje 750 mg/kg/dan u štakora i 200 mg/kg/dan u zečeva (2,2 puta MRHD-a na temelju AUC-a LBQ657).

Ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora provedena sa sakubitriplom u visokim dozama do 750 mg/kg/dan (2,2 puta MRHD-a na temelju AUC-a) i valsartanom u dozama do 600 mg/kg/dan (0,86 puta MRHD-a na temelju AUC-a) ukazuju na to da liječenje sakubitriplom/valsartanom tijekom organogeneze, gestacije i laktacije može utjecati na razvoj i preživljenje mladunčadi.

Ostali neklinički nalazi

Sakubitril/valsartan

Učinci sakubitrila/valsartana na koncentracije amiloida- β u cerebrospinalnoj tekućini i moždanom tkivu ocijenjeni su u mladih (2-4 godine starosti) cynomolgus majmuna liječenih sakubitrilom/valsartanom (24 mg sakubitrila/26 mg valsartana/kg/dan) tijekom dva tjedna. U ovom ispitivanju klirens A β -a u cerebrospinalnoj tekućini u cynomolgus majmuna bio je smanjen, povećavajući razine A β 1-40, 1-42 i 1-38 u cerebrospinalnoj tekućini; nije bilo odgovarajućeg povećanja razina A β -a u mozgu. Povećanja A β 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini nisu bila uočena u dvotjednom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 5.1). Uz to, u toksikološkom ispitivanju u cynomolgus majmuna liječenih sakubitrilom/valsartanom u dozi od 146 mg sakubitrila/154 mg valsartana/kg/dan tijekom 39 tjedana, nije bilo dokaza prisutnosti amiloidnih plakova u mozgu. Amiloidni sadržaj nije, međutim, bio kvantitativno mjeren u ovom ispitivanju.

Sakubitril

U juvenilnih štakora liječenih sakubitrilom (postnatalni dani od 7. do 70.), došlo je do smanjenja razvoja koštane mase i produljenja kosti povezanih s dobi. Ispitivanje u odraslih štakora pokazalo je samo minimalan prolazan inhibitorski učinak na mineralnu gustoću kostiju, ali ne na bilo koje druge parametre relevantne za rast kostiju, što ukazuje da nema relevantnog učinka sakubitrila na kosti u populacijama odraslih bolesnika pod normalnim uvjetima. Međutim, blaga prolazna interferencija sakubitrila s ranom fazom zacjeljivanja prijeloma u odraslih ne može se isključiti.

Valsartan

U juvenilnih štakora liječenih valsartanom (postnatalni dani od 7. do 70.), doze već od 1 mg/kg/dan proizvele su trajne ireverzibilne promjene na bubrezima koje su odgovarale tubularnoj nefropatiji (ponekad popraćene nekrozom tubularnog epitela) i dilataciju zdjelice. Te promjene na bubrezima predstavljaju očekivani pretjerani farmakološki učinak inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatora angiotenzina II tipa 1; takvi se učinci uočavaju ako se štakori liječe tijekom prvih 13 dana života. Ovo se razdoblje podudara s 36 tjedana gestacije u ljudi, koje bi se povremeno moglo produžiti do 44 tjedna nakon začeća u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalična
Niskosupstituirana hidrokispropilceluloza
Krospovidon, tip A
Magnezijev stearat
Talk
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Hipromeloza, supstitucijski tip 2910 (3 mPa s)
Titanijev dioksid (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, crni (E172)

Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Hipromeloza, supstitucijski tip 2910 (3 mPa s)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol (4000)

Talk

Željezov oksid, crveni (E172)

Željezov oksid, žuti (E172)

Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Hipromeloza, supstitucijski tip 2910 (3 mPa s)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol (4000)

Talk

Željezov oksid, crveni (E172)

Željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminij blisteri.

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja: 14, 20, 28, 56 ili 196 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta.

Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja: 14, 20, 28, 56, 168 ili 196 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) ili 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta.

Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja: 14, 20, 28, 56, 168 ili 196 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) ili 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

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

Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

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

Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Uvjeti odobrenja za stavljanje u promet	Krajnji rok
Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da se pregledaju proizvodni procesi djelatnih tvari njegovih lijekova kako bi se utvrdio potencijalni rizik od nastanka N-nitrozamina te da se prema potrebi promijene kako bi se kontaminacija nitrozaminom svela na najmanju moguću mjeru.	U roku od 2 godine od Odluke Komisije
<u>N-nitrozodimetilamin (NDMA)</u> Nakon prijelaznog razdoblja od dvije godine potrebno je primijeniti graničnu vrijednost za tvar NDMA od najviše 0,03 ppm.	U roku od dvije godine od Odluke Komisije

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta od 24 mg/26 mg sadrži 24,3 mg sakubitriila i 25,7 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitriila i valsartana).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1058/001	28 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/008	14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/009	20 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/010	56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/018	196 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entresto 24 mg/26 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta od 24 mg/26 mg sadrži 24,3 mg sakubitriila i 25,7 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitriila i valsartana).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1058/017 196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entresto 24 mg/26 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta od 24 mg/26 mg sadrži 24,3 mg sakubitriila i 25,7 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitriila i valsartana).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1058/017 196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entresto 24 mg/26 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 24 mg/26 mg tablete
sakubitril/valsartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta od 49 mg/51 mg sadrži 48,6 mg sakubitriila i 51,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitriila i valsartana).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1058/002	28 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/003	56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/011	14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/012	20 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/019	168 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/020	196 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entresto 49 mg/51 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta od 49 mg/51 mg sadrži 48,6 mg sakubitrila i 51,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje: 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1058/004	168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56 tableta)
EU/1/15/1058/013	196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entresto 49 mg/51 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta od 49 mg/51 mg sadrži 48,6 mg sakubitrila i 51,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.
56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1058/004	168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56 tableta)
EU/1/15/1058/013	196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entresto 49 mg/51 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 49 mg/51 mg tablete
sakubitril/valsartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta od 97 mg/103 mg sadrži 97,2 mg sakubitrila i 102,8 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
196 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1058/005	28 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/006	56 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/014	14 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/015	20 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/021	168 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1058/022	196 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entresto 97 mg/103 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta od 97 mg/103 mg sadrži 97,2 mg sakubitrila i 102,8 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje: 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1058/007	168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56 tableta)
EU/1/15/1058/016	196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entresto 97 mg/103 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta od 97 mg/103 mg sadrži 97,2 mg sakubitrila i 102,8 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.
56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1058/007	168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56 tableta)
EU/1/15/1058/016	196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entresto 97 mg/103 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Entresto 97 mg/103 mg tablete
sakubitril/valsartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete
Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete
Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete
sakubitril/valsartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Entresto i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Entresto
3. Kako uzimati Entresto
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Entresto
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Entresto i za što se koristi

Entresto je lijek koji sadrži inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina. Sastoji se od dvije djelatne tvari, sakubitрила i valsartana.

Entresto se koristi za liječenje jedne vrste dugotrajnog zatajenja srca u odraslih.

Ova vrsta zatajenja srca nastaje kada je srce slabo i ne može pumpati dovoljno krvi u pluća i ostatak tijela. Najčešći simptomi zatajenja srca su nedostatak zraka, umor, zamor i oticanje gležnjeva.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Entresto

Nemojte uzimati Entresto

- ako ste alergični na sakubitril, valsartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate drugu vrstu lijeka koji se zove inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor) (primjerice enalapril, lizinopril ili ramipril). ACE inhibitori se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili zatajenja srca. Ako uzimate ACE inhibitor, pričekajte 36 sati nakon uzimanja posljednje doze prije nego počnete uzimati Entresto (pogledajte „Drugi lijekovi i Entresto“).
- ako ste Vi ili član Vaše obitelji ikada imali reakciju koja se zove angioedem (oticanje lica, usana, jezika i/ili grla, poteškoće s disanjem) kada ste uzimali ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskog receptora (ARB) (kao što su valsartan, telmisartan ili irbesartan).
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i pri tome se liječite lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren (pogledajte „Drugi lijekovi i Entresto“).
- ako imate tešku bolest jetre
- ako ste trudni više od 3 mjeseca (također je bolje izbjegavati ovaj lijek u ranoj trudnoći, pogledajte „Trudnoća i dojenje“).

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, nemojte uzeti Entresto i obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Entresto:

- ako se liječite blokatorom angiotenzinskog receptora (ARB) ili aliskirenom (pogledajte „Nemojte uzimati Entresto“).
- ako ste ikada imali angioedem (pogledajte „Nemojte uzimati Entresto“ i dio 4 „Moguće nuspojave“).
- ako imate nizak krvni tlak ili uzimate bilo koji drugi lijek koji snižava krvni tlak (na primjer, diuretik) ili ako patite od povraćanja ili proljeva, posebno ako imate 65 godina ili više, ili ako imate bolest bubrega i niski krvni tlak.
- ako imate tešku bolest bubrega.
- ako ste dehidrirani.
- ako imate suženu bubrežnu arteriju.
- ako imate bolest jetre.

Vaš liječnik Vam može provjeriti količinu kalija u krvi u redovitim intervalima tijekom liječenja lijekom Entresto.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije uzimanja lijeka Entresto.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci (mlađoj od 18 godina) zato što nije bio ispitivan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Entresto

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda će trebati promijeniti dozu, poduzeti druge mjere opreza, ili čak prestati uzimati jedan od lijekova. To je osobito važno za sljedeće lijekove:

- ACE inhibitori. Ne uzimajte Entresto s ACE inhibitorima. Ako uzimate ACE inhibitor, pričekajte 36 sati nakon uzimanja posljednje doze ACE inhibitora prije nego počnete uzimati Entresto (pogledajte „Uzimanje drugih lijekova“). Ako prestanete uzimati Entresto, pričekajte 36 sati nakon uzimanja posljednje doze lijeka Entresto prije nego počnete uzimati ACE inhibitor (pogledajte „Uzimanje drugih lijekova“).
- ostali lijekovi koji se koriste za liječenje zatajenja srca ili za sniženje krvnog tlaka, kao što je blokator angiotenzinskog receptora ili aliskiren (pogledajte „Nemojte uzimati Entresto“).
- neki lijekovi poznati kao statini koji se koriste za snižavanje visokih razina kolesterola (na primjer atorvastatin).
- sildenafil, lijek koji se koristi za liječenje erektilne disfunkcije ili plućne hipertenzije.
- lijekovi koji povećavaju količinu kalija u krvi. Oni uključuju dodatke kalija, nadomjestke soli koji sadrže kalij, lijekove koji štede kalij i heparin.
- vrsta analgetika koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) ili selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2 (Cox-2). Ako uzimate neki od njih, liječnik će Vam možda htjeti provjeriti bubrežnu funkciju kada se započinje ili prilagođava liječenje (pogledajte „Upozorenja i mjere opreza“).
- litij, lijek koji se koristi za liječenje nekih vrsta psihijatrijskih bolesti.
- furosemid, lijek koji pripada vrsti koja se naziva diureticima, koji se koriste za povećanje količine mokraće koju proizvodite.
- nitroglicerol, lijek koji se koristi za liječenje angine pektoris.
- neke vrste antibiotika (skupina rifamicina), ciklosporin (koristi se za sprječavanje odbacivanja presađenih organa) ili antivirusnih lijekova poput ritonavira (koristi se za liječenje HIV-a/AIDS-a).
- metformin, lijek koji se koristi za liječenje šećerne bolesti.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja lijeka Entresto.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste trudni (ili biste mogli postati trudni). Liječnik će Vas u pravilu savjetovati da prekinete uzimati ovaj lijek prije trudnoće ili čim saznate da ste trudni te će Vas savjetovati da uzmete drugi lijek umjesto lijeka Entresto.

Ovaj lijek se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati kada ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu ako se uzima nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Primjena lijeka Entresto ne preporučuje se u majki koje doje. Obavijestite svog liječnika ako dojite ili ako ćete početi dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prije nego što upravljate vozilom, upotrebljavate alate ili upravljate strojevima, ili provodite druge aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju, provjerite kako Entresto utječe na Vas. Ako osjećate omaglicu ili ste vrlo umorni dok uzimate ovaj lijek, nemojte upravljati vozilom, voziti bicikl ili upotrebljavati bilo koje alate ili strojeve.

3. Kako uzimati Entresto

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Obično ćete početi liječenje uzimajući 24 mg/26 mg ili 49 mg/51 mg dvaput na dan (jednu tabletu ujutro i jednu tabletu navečer). Vaš liječnik će odlučiti koja je početna doza prikladna za Vas na temelju toga koje ste lijekove uzimali prethodno. Liječnik će Vam zatim prilagoditi dozu ovisno o tome kako odgovarate na liječenje dok se ne pronađe najbolja doza za Vas.

Uobičajena preporučena ciljna doza je 97 mg/103 mg dvaput na dan (jedna tableta ujutro i jedna tableta uvečer).

Bolesnici koji uzimaju Entresto mogu razviti niski krvni tlak (omaglicu, ošamućenost), visoku razinu kalija u krvi (koja bi se otkrila prilikom provođenja krvnih pretraga) ili smanjenu funkciju bubrega. Ako se to dogodi, Vaš liječnik može smanjiti dozu bilo kojeg drugog lijeka kojeg uzimate, privremeno smanjiti Vašu dozu lijeka Entresto ili u potpunosti prekinuti liječenje lijekom Entresto.

Progutajte tablete uz čašu vode. Možete uzimati Entresto uz hranu ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Entresto nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše Entresto tableta, ili ako je netko drugi uzeo Vaše tablete, odmah se obratite svom liječniku. Ako osjetite jaku omaglicu i/ili nesvjesticu, recite to što prije svom liječniku i legnite.

Ako ste zaboravili uzeti Entresto

Preporučljivo je da uzimate svoj lijek u isto vrijeme svakog dana. Međutim, ako zaboravite uzeti dozu, jednostavno uzmite sljedeću u planirano vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Entresto

Ako prekinete liječenje lijekom Entresto, stanje bi Vam se moglo pogoršati. Nemojte prestati uzimati lijek ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

- Prestanite uzimati Entresto i zatražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite bilo što od navedenoga u nastavku: oticanje lica, usana, jezika i/ili grla, što može uzrokovati poteškoće s disanjem ili gutanjem. To bi mogli biti znakovi angioedema (manje česta nuspojava koja se može javiti u do 1 na 100 osoba).

Ostale moguće nuspojave:

Ako bilo koja od nuspojava navedenih u nastavku postane teška, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- nizak krvni tlak (omaglica, ošamućenost)
- visoka razina kalija u krvi (vidljivo iz krvne pretrage)
- smanjena bubrežna funkcija (oštećenje bubrega)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- kašalj
- omaglica
- proljev
- niska razina crvenih krvnih stanica (vidljivo iz krvne pretrage)
- umor
- (akutno) zatajenje bubrega (teški poremećaj bubrega)
- niska razina kalija u krvi (vidljivo iz krvne pretrage)
- glavobolja
- nesvjestica
- slabost
- osjećaj mučnine
- niski krvni tlak (omaglica, ošamućenost) kod promjene položaja iz sjedećeg ili ležećeg u stajući
- gastritis (bol u trbuhu, mučnina)
- osjećaj vrtnje
- niska razina šećera u krvi (vidljivo iz krvne pretrage)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijska reakcije uz osip i svrbež
- omaglica kod promjene položaja iz sjedećeg u stajući

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Entresto

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su na pakiranju vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Entresto sadrži

- Djelatne tvari su sakubitril i valsartan.
 - Jedna 24 mg/26 mg filmom obložena tableta sadrži 24,3 mg sakubitrila i 25,7 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).
 - Jedna 49 mg/51 mg filmom obložena tableta sadrži 48,6 mg sakubitrila i 51,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).
 - Jedna 97 mg/103 mg filmom obložena tableta sadrži 97,2 mg sakubitrila i 102,8 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).
- Drugi sastojci u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, niskosupstituirana hidroksipropilceluloza, krosповidon, magnezijev stearat, talk i silicijev dioksid koloidni bezvodni.
- Ovojnica tableta od 24 mg/26 mg i 97 mg/103 mg sadrži hipromelozu, titanijev dioksid (E171), makrogol (4000), talk, željezov oksid crveni (E172) i željezov oksid crni (E172).
- Ovojnica tablete od 49 mg/51 mg sadrži hipromelozu, titanijev dioksid (E171), makrogol (4000), talk, željezov oksid crveni (E172) i željezov oksid žuti (E172).

Kako Entresto izgleda i sadržaj pakiranja

Entresto 24 mg/26 mg filmom obložene tablete su ljubičasto bijele ovalne tablete s oznakom „NVR“ s jedne strane i „LZ“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmom obložene tablete su blijedo žute ovalne tablete s oznakom „NVR“ s jedne strane i „L1“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmom obložene tablete su svijetlo ružičaste ovalne tablete s oznakom „NVR“ s jedne strane i „L11“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 15,1 mm x 6,0 mm.

Tablete se isporučuju u pakiranjima koja sadrže 14, 20, 28, 56, 168 ili 196 tableta te u višestrukome pakiranju koje sadrži 7 kartica od kojih svaka sadrži 28 tableta. Tablete od 49 mg/51 mg i 97 mg/103 mg se također isporučuju u višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 kartice od kojih svaka sadrži 56 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>