

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки
Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки
Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил (sacubitril) и 25,7 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил (sacubitril) и 51,4 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил (sacubitril) и 102,8 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Бледовиолетова, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “LZ” от другата. Приблизителни размери на таблетката 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Бледожълта, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “L1” от другата. Приблизителни размери на таблетката 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Светлорозова, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “L11” от другата. Приблизителни размери на таблетката 15,1 mm x 6,0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сърдечна недостатъчност при възрастни

Entresto е показан за лечение на симптоматична, хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване при възрастни (вж. точка 5.1).

Сърдечна недостатъчност при педиатрични пациенти

Entresto е показан за лечение на симптоматична, хронична сърдечна недостатъчност с левокамерна систолна дисфункция при деца и юноши на възраст една или повече години (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Общи съображения

Entresto не трябва да се прилага едновременно с ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ) инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор (АРБ). Поради потенциалния риск от развитие на ангиоедем при съпътстващо приложение с АСЕ инхибитор, лечението не трябва да се започва по-рано от 36 часа след спиране на терапията с АСЕ инхибитор (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Валсартан, съдържащ се в Entresto, има по-голяма бионаличност, отколкото валсартан в останалите таблетни форми на пазара (вж. точка 5.2).

Ако се пропусне една доза, пациентът трябва да приеме следващата доза в определеното време.

Сърдечна недостатъчност при възрастни

Препоръчителната начална доза на Entresto е една таблетка от 49 mg/51 mg два пъти дневно, с изключение на случаите, описани по-долу. Дозата трябва да се удвои след 2-4 седмици до таргетната доза 97 mg/103 mg два пъти дневно, в зависимост от поносимостта на пациента (вж. точка 5.1).

Ако пациентът има проблеми с поносимостта (систолично артериално налягане [САН] ≤ 95 mmHg, симптоматична хипотония, хиперкалиемия, нарушена бъбречна функция), се препоръчва коригиране на дозата на съпътстващите лекарствени продукти, временно низходящо титриране или прекратяване приема на Entresto (вж. точка 4.4).

В проучването PARADIGM-HF Entresto е прилаган в допълнение към други лекарствени средства за лечение на сърдечна недостатъчност, на мястото на АСЕ инхибитор или друг АРБ (вж. точка 5.1). Има ограничен опит при пациенти, които не приемат АСЕ инхибитор или АРБ, или приемат ниски дози от тези лекарствени продукти, поради тази причина се препоръчва начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно и бавно титриране на дозата (удвояване на всеки 3-4 седмици), при такива пациенти (вж. „TITRATION“ в точка 5.1).

Не трябва да се започва лечение при пациенти с ниво на серумния калий $>5,4$ mmol/l или САН <100 mmHg (вж. точка 4.4). При пациентите със САН ≥ 100 до 110 mmHg трябва да се обмисли начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно.

Сърдечна недостатъчност при педиатрични пациенти

В Таблица 1 е показана препоръчителната доза при педиатрични пациенти. Препоръчителната доза трябва да се приема перорално два пъти дневно. Дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици до достигане на таргетната доза, според поносимостта на пациента.

Entresto филмирани таблетки не са подходящи за деца с телесно тегло по-малко от 40 kg. За тези пациенти са налични Entresto гранули.

Таблица 1 Препоръчително титриране на дозата

Телесно тегло на пациента	Да се прилага два пъти дневно			
	Половината от началната доза*	Начална доза	Междинна доза	Таргетна доза
Педиатрични пациенти с тегло по-малко от 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg, по-малко от 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Педиатрични пациенти с тегло най-малко 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Половината от началната доза се препоръчва при пациенти, които не са приемали АСЕ инхибитор или АРБ, или са приемали ниски дози от тези лекарствени продукти, пациенти с бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) и пациенти, които имат умерена степен на чернодробно увреждане (вж. „Специални популации“).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg и 3,1 mg/kg се отнасят за комбинираното количество на сакубитрил и валсартан и следва да се прилагат като гранули.

При пациенти, които понастоящем не приемат АСЕ инхибитор или АРБ, или приемат ниски дози от тези лекарствени продукти, се препоръчва половината от началната доза. При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg, се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно (прилагани като гранули). След започване на лечението дозата трябва да се увеличава до стандартната начална доза, като се следва препоръчителното титриране на дозата в Таблица 1 и да се коригира на всеки 3-4 седмици.

Например, педиатричен пациент с телесно тегло 25 kg, който не е приемал АСЕ инхибитор, трябва да започне с прием на половината от стандартната начална доза, която съответства на 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) два пъти дневно, прилагани като гранули. След закръгляване до най-близкия брой пълни капсули, това съответства на 2 капсули от 6 mg/6 mg сакубитрил/валсартан два пъти дневно.

Лечение не трябва да се започва при пациенти със серумно ниво на калий >5,3 mmol/l или със САН <5^{-ти} перцентил за възрастта на пациента. Ако пациентите имат проблеми с поносимостта (САН <5^{-ти} перцентил за възрастта на пациента, симптоматична хипотония, хиперкалиемия, бъбречна дисфункция), се препоръчва коригиране на съпътстващите лекарствени продукти, временно низходящо титриране или прекъсване приема на Entresto (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция на пациентите в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане.

При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) трябва да се обмисли половината от началната доза. Тъй като има много ограничен клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 5.1), Entresto трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва половината от началната

доза. При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно (прилагана като гранули). След започване на лечението дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици като се следва препоръчителното титриране на дозата.

Липсва опит при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест и употребата на Entresto не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при прилагане на Entresto при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A).

Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) или със стойности на аспартат трансaminaза (AST)/ аланин трансaminaза (ALT) над два пъти горната граница на нормата. Entresto трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти, като се препоръчва половината от началната доза (вж. точки 4.4 и 5.2). При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg, се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно (прилагана като гранули). След започване на лечението дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици като се следва препоръчителното титриране на дозата.

Entresto е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (Child-Pugh клас C) (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Entresto при деца на възраст под 1 година не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение

Entresto може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се гълтат с чаша вода. Не се препоръчва разделяне или разтрошаване на таблетките.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Съпътстваща употреба с ACE инхибитори (вж. точки 4.4 и 4.5). Entresto не трябва да се прилага до 36 часа след спиране на лечението с ACE инхибитор.
- Анамнеза за развитие на ангиоедем при предшестващо лечение с ACE инхибитор или АРБ (вж. точка 4.4).
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем (вж. точка 4.4).
- Съпътстваща употреба с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза (вж. точка 4.2).
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата-система (РААС)

- Комбинацията на сакубитрил/валсартан с АСЕ инхибитор е противопоказана поради повишения риск от развитие на ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след спиране на приема на последната доза АСЕ инхибитор. Ако лечението със сакубитрил/валсартан бъде спряно, лечението с АСЕ инхибитор не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).
- Комбинацията на сакубитрил/валсартан с директни ренинови инхибитори като алискирен не се препоръчва (вж. точка 4.5). Комбинацията на сакубитрил/валсартан с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказана при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.3 и 4.5).
- Entresto съдържа валсартан и поради тази причина не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи АРБ (вж. точки 4.2 и 4.5).

Хипотония

Не трябва да се започва лечение, докато САН не е $\geq 100 \text{ mmHg}$ при възрастни пациенти или $\geq 5^{\text{ти}}$ перцентил САН за възрастта при педиатрични пациенти. Пациенти със САН под тези нива не са проучвани (вж. точка 5.1). Има съобщения за случаи на симптоматична хипотония при възрастни пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан по време на клинични проучвания (вж. точка 4.8), особено при пациенти на възраст ≥ 65 години, пациенти с бъбречно заболяване и пациенти с ниско САН ($< 112 \text{ mmHg}$). При започване на лечението или по време на титриране на дозата на сакубитрил/валсартан артериалното налягане трябва да бъде редовно проследявано. При поява на хипотония се препоръчва временно намаляване на дозата или спиране на приема на сакубитрил/валсартан (вж. точка 4.2). Трябва да се обмисли коригиране на дозата на диуретиците, съпътстващите антихипертензивни лекарствени продукти и лечение на другите възможни причини за хипотония (напр. хиповолемия). Възникването на симптоматична хипотония е по-вероятно при пациенти с намален циркулаторен обем, напр. вследствие диуретична терапия, ограничен прием на сол, диария или повръщане. Недостигът на натрий и/или намаленият циркулаторен обем трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението със сакубитрил/валсартан, в същото време корекцията трябва да бъде направена внимателно поради риска от обемно натоварване.

Бъбречно увреждане

Оценяването на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция. Пациентите с лека и умерена степен на бъбречно увреждане са изложени на по-голям риск от развитие на хипотония (вж. точка 4.2). Има много ограничен клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) и тези пациенти е възможно да бъдат изложени на по-голям риск от развитие на хипотония (вж. точка 4.2). Липсва опит при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест и употребата на сакубитрил/валсартан не се препоръчва.

Влошаване на бъбречната функция

Употребата на сакубитрил/валсартан може да бъде свързана с намалена бъбречна функция. Рискът може да бъде допълнително повишен при дехидратация или съпътстваща употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли низходящо титриране на дозата при пациентите, които развият клинично значимо намаляване на бъбречната функция.

Хиперкалиемия

Не трябва да се започва лечение, ако нивото на серумния калий е $>5,4$ mmol/l при възрастни пациенти и $>5,3$ mmol/l при педиатрични пациенти. Употребата на сакубитрил/валсартан може да бъде свързана с повишен риск от развитие на хиперкалиемия, въпреки че може да възникне и хипокалиемия (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на серумния калий, особено при пациенти, които имат съпътстващи рискови фактори, като бъбречно увреждане, захарен диабет или хипоалдостеронизъм, или са на диета с високо съдържание на калий или на антагонисти на минералкортикоидите (вж. точка 4.2). Ако пациентите получат клинично значима хиперкалиемия се препоръчва коригиране на дозата на съпътстващите лекарствени продукти или временно намаляване на дозата или спиране на приема. Ако нивото на серумния калий е $>5,4$ mmol/l трябва да се обмисли спиране на приема.

Ангиоедем

Съобщават се случаи на ангиоедем при пациенти на лечение със сакубитрил/валсартан. При поява на ангиоедем, приемът на сакубитрил/валсартан трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия и проследяване, докато не настъпи трайно обратно развитие на признаците и симптомите. Не трябва да се прилага отново. В случаите на потвърден ангиоедем, в които отокът е локализиран в областта на лицето и устните, състоянието като цяло преминава без лечение, въпреки че антихистамините са полезни за облекчаване на симптомите.

Ангиоедемът, свързан с оток на ларинкса, може да бъде с летален изход. При обхващане на езика, глотиса или ларинкса, което може да доведе до обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се започне подходяща терапия, напр. прилагане на разтвор на адреналин 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) и/или да се предприемат необходимите мерки за осигуряване на проходими дихателни пътища.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем не са участвали в клиничните изпитвания. Тъй като е възможно при тях да съществува по-голям риск от развитие на ангиоедем, се препоръчва повишено внимание при прилагане на сакубитрил/валсартан при такива пациенти. Сакубитрил/валсартан е противопоказан при пациенти с анамнеза за развитие на ангиоедем при предшестващо лечение с АСЕ инхибитор или АРБ или с вроден или идиопатичен ангиоедем (вж. точка 4.3).

Чернокожите пациенти имат повишена склонност за развитие на ангиоедем (вж. точка 4.8).

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти включително валсартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението със сакубитрил/валсартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Пациенти със стеноза на бъбречната артерия

Употребата на сакубитрил/валсартан може да повиши нивата на уреята в кръвта и серумния креатинин при пациенти с двустранна или едностранна стеноза на бъбречната артерия. Необходимо е повишено внимание при пациентите със стеноза на бъбречната артерия и се препоръчва проследяване на бъбречната функция.

Пациенти с IV функционален клас според класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA)

Необходимо е повишено внимание при започване приема на сакубитрил/валсартан при пациенти с IV функционален клас според класификация на NYHA поради ограничения клиничен опит в тази популация.

В-тип натриуретичен пептид (BNP)

BNP не е подходящ биомаркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан, защото е неприлизинов субстрат (вж. точка 5.1).

Пациенти с чернодробно увреждане

Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница на нормата. При такива пациенти експозицията може да е повишена и безопасността не е установена. Поради тази причина се препоръчва повишено внимание при приложение при такива пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2). Сакубитрил/валсартан е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (Child-Pugh клас C) (вж. точка 4.3).

Психични разстройства

Психични събития като халюцинации, параноя и нарушения на съня, в контекста на психотични събития, се свързват с употребата на сакубитрил/валсартан. Ако възникне такова събитие при пациент, трябва да се обмисли преустановяване на лечението със сакубитрил/валсартан.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 97 mg/103 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, при които има противопоказание

АСЕ инхибитори

Съпътстващата употреба на сакубитрил/валсартан с АСЕ инхибитори е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин (NEP) и АСЕ може да повиши риска от развитие на ангиоедем. Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза АСЕ инхибитор. Лечението с АСЕ инхибитор не трябва да започва до 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.2 и 4.3).

Алискирен

Съпътстващата употреба на сакубитрил/валсартан с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказано при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3). Не се препоръчва комбинацията на сакубитрил/валсартан с директни ренинови инхибитори като алискирен (вж. точка 4.4). Комбинацията на сакубитрил/валсартан с алискирен е свързана потенциално с повишена честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) (вж. точки 4.3 и 4.4).

Взаимодействия, при които съпътстваща употреба не се препоръчва

Сакубитрил/валсартан съдържа валсартан и поради тази причина не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи АРБ (вж. точка 4.4).

Взаимодействия, при които се налагат предпазни мерки

Субстрати на OATP1B1 и OATP1B3, напр. статини

In vitro данните показват, че сакубитрил инхибира OATP1B1 и OATP1B3 транспортерите. Поради тази причина е възможно Entresto да повиши системната експозиция на субстрати на OATP1B1 и OATP1B3 като например статините. Съпътстващото приложение със сакубитрил/валсартан повишава C_{max} на аторвастатин и неговите метаболити до 2 пъти, а AUC до 1,3 пъти. Необходимо е повишено внимание при приложение на сакубитрил/валсартан със статини. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия при едновременно прилагане на симвастатин и Entresto.

Инхибитори на PDE5, включително силденафил

Добавянето на единична доза силденафил към сакубитрил/валсартан в стационарно състояние при пациенти с хипертония е свързано със значително по-силно понижаване на артериалното налягане спрямо прилагането на сакубитрил/валсартан самостоятелно. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при започване на лечение със силденафил или друг инхибитор на PDE5 при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан.

Калий

Съпътстваща употреба на калий-съхраняващи диуретици (триамтерен, амилорид) антагонисти на минералкортикоидите (напр. спиронолактон, еплеренон), калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарства (като хепарин), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий и до повишаване на серумния креатинин. Препоръчва се проследяване на нивата на калий при прилагане на сакубитрил/валсартан едновременно с тези средства (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2)

При пациенти в старческа възраст, пациенти с намален циркулаторен обем (включително пациенти на лечение с диуретици) или пациенти с компрометирана бъбречна функция, съпътстващата употреба на сакубитрил/валсартан и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция. Поради тази причина се препоръчва проследяване на бъбречната функция при започване на лечението или промяна в лечението при пациенти на сакубитрил/валсартан, които приемат едновременно и НСПВС (вж. точка 4.4).

Литий

Съобщава се за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност при съпътстващо приложение на литий с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително сакубитрил/валсартан. Поради тази причина комбинацията не се препоръчва. Ако комбинацията е наложителна, се препоръчва внимателно проследяване на нивата на литий в серума. Ако се прилага и диуретик, рискът от литиева токсичност е възможно допълнително да се повиши.

Фуросемид

Едновременното прилагане на сакубитрил/валсартан и фуросемид не повлиява фармакокинетиката на сакубитрил/валсартан, но понижава C_{max} и AUC на фуросемид съответно с 50% и 28%. Докато в обема на отделената урина липсва значима промяна, уринната екскреция на натрий е намалена в рамките на 4 часа и 24 часа след едновременното прилагане. Средната дневна доза на фуросемид остава непроменена от началото до края на проучването PARADIGM-HF при пациентите, лекувани със сакубитрил/валсартан.

Нитрати, напр. нитроглицерин

Не са наблюдавани взаимодействия между сакубитрил/валсартан и интравенозно приложен нитроглицерин по отношение на понижаването на артериалното налягане. Едновременното прилагане на нитроглицерин и сакубитрил/валсартан е свързано с терапевтична разлика от 5 удара в минута в сърдечната честота спрямо самостоятелното прилагане на нитроглицерин. Подобен ефект върху сърдечната честота може да възникне при едновременно прилагане на

сакубитрил/валсартан със сублингвални, перорални или трансдермални нитрати. Като цяло не се изисква коригиране на дозата.

ОАТР и MRP2 транспортери

Активният метаболит на сакубитрил (LBQ657) и валсартан са субстрати на ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОАТ1 и ОАТ3; валсартан също е субстрат на MRP2. Поради тази причина едновременното прилагане на сакубитрил/валсартан с инхибитори на ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОАТ3 (напр. рифампицин, циклоспорин), ОАТ1 (напр. тенофовир, цидофовир) или на MRP2 (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на LBQ657 или валсартан. Необходимо е съответното внимание при започване или приключване на съпътстващо лечение с такива лекарствени продукти.

Метформин

Едновременното прилагане на сакубитрил/валсартан с метформин понижава C_{max} и AUC на метформин съответно с 23%. Клиничната значимост на тези находки е неизвестна. Поради тази причина, когато се започва лечение със сакубитрил/валсартан при пациенти, получаващи метформин, трябва да се направи оценка на клиничното състояние на пациентите.

Липса на значими взаимодействия

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия при прилагане на сакубитрил/валсартан едновременно с дигоксин, варфарин, хидрохлоротиазид, амлодипин, омепразол, карведилол или комбинацията левоноргестрел/етинилестрадиол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на сакубитрил/валсартан не се препоръчва през първия триместър на бременността и е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Валсартан

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност при експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, независимо от това не може да се изключи наличие на леко повишен риск. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни относно риска при АРБ, не може да се изключи наличието на подобен риск при този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаване на лечението с АРБ не се счита за крайно необходимо, пациентите, планиращи бременност, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, което има доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АРБ трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение. Известно е, че експозицията на АРБ по време на втория и третия триместър на бременността води до фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) при хора.

В случай на експозиция на АРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Децата, чиито майки са приемали АРБ, трябва да бъдат внимателно проследени за поява на хипотония (вж. точка 4.3).

Сакубитрил

Липсват данни от употребата на сакубитрил при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Сакубитрил/валсартан

Липсват данни от употребата на сакубитрил/валсартан при бременни жени. Проучванията при животни със сакубитрил/валсартан показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Има ограничени данни, които показват, че сакубитрил и неговият активен метаболит LBQ657 се екскретират в кърмата в много малки количества, като при приложение на доза 24 mg/26 mg сакубитрил/валсартан два пъти дневно при кърмачки изчислената относителна доза при кърмачето е 0,01% за сакубитрил и 0,46% за активния метаболит LBQ657. В същите данни валсартан е под границата на откриване. Няма достатъчно информация за ефектите на сакубитрил/валсартан при новородени/кърмачета. Поради потенциалния риск за поява на нежелани реакции при новородени/кърмачета на естествено хранене, Entresto не се препоръчва при жени, които кърмят.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на сакубитрил/валсартан върху фертилитета при хора. В проучвания при мъжки и женски плъхове не се установява нарушение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сакубитрил/валсартан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога е възможно да се появи замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при възрастни по време на лечението със сакубитрил/валсартан са хипотония (17,6%), хиперкалиемия (11,6%) и бъбречно увреждане (10,1%) (вж. точка 4.4). Съобщава се за поява на ангиоедем при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан (0,5%) (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са подредени по системно-органични класове и по честота, като най-честите са първи, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Списък на нежеланите реакции

Системо-органичен клас	Предпочитан термин	Категория по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалиемия*	Много чести
	Хипокалиемия	Чести
	Хипогликемия	Чести
	Хипонатриемия	Нечести
Психични нарушения	Халюцинации**	Редки
	Нарушения на съня	Редки
	Параноя	Много редки
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
	Главоболие	Чести
	Синкоп	Чести
	Постурална замаяност	Нечести
	Миоклонус	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Чести
Съдови нарушения	Хипотония*	Много чести
	Ортостатична хипотония	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Гадене	Чести
	Гастрит	Чести
	Интестинален ангиоедем	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Ангиоедем*	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане*	Много чести
	Бъбречна недостатъчност (бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност)	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Чести
	Астения	Чести

*Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“.

**Включително слухови и зрителни халюцинации.

Описание на избрани нежелани реакции

Ангиоедем

Съобщават се случаи на ангиоедем при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан. В PARADIGM-HF, ангиоедем се съобщава при 0,5% от пациентите, лекувани със сакубитрил/валсартан, спрямо 0,2% от пациентите, лекувани с еналаприл. По-висока честота на ангиоедем се наблюдава при чернокожите пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан (2,4%) и еналаприл (0,5%) (вж. точка 4.4).

Хиперкалиемия и серумен калий

В PARADIGM-HF хиперкалиемия и концентрация на серумния калий $>5,4$ mmol/l се съобщават съответно при 11,6% и 19,7% от пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан и при 14,0% и 21,1% от пациентите на лечение с еналаприл.

Артериално налягане

В PARADIGM-HF хипотония и клинично значимо ниско систолно артериално налягане (<90 mmHg и спадане спрямо изходното ниво с >20 mmHg) се съобщават съответно при 17,6% и 4,76% от пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан спрямо 11,9% и 2,67% от пациентите на лечение с еналаприл.

Бъбречно увреждане

В PARADIGM-HF бъбречно увреждане се съобщава при 10,1% от пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан и 11,5% от пациентите на лечение с еналаприл.

Педиатрична популация

В проучването PANORAMA-HF безопасността на сакубитрил/валсартан е оценена в рандомизирано, активно контролирано, 52-седмично проучване при 375 педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност (CH), на възраст 1 месец до <18 години, в сравнение с еналаприл. 215-те пациенти, които са преминали в дългосрочното открито продължение на проучването (PANORAMA-HF OLE), са лекувани за период с медиана 2,5 години, за максимум 4,5 години. Профилът на безопасност, наблюдаван в двете проучвания е подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. Данните за безопасност при пациенти на възраст 1 месец до <1 година са ограничени.

Налични са ограничени данни за безопасността при педиатрични пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане или умерена до тежка степен на бъбречно увреждане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Има ограничени данни относно предозирането при хора. Прилагането на единична доза 583 mg сакубитрил/617 mg валсартан и многократното прилагане на дози 437 mg сакубитрил/463 mg валсартан (14 дни) са проучени при здрави възрастни доброволци и имат добра поносимост.

Хипотонията е най-вероятният симптом, който може да възникне при предозиране, поради ефектите на сакубитрил/валсартан, свързани с понижаване на артериалното налягане. Необходимо е да се приложи симптоматично лечение.

Малко вероятно е лекарственият продукт да бъде отстранен чрез хемодиализа поради високата степен на свързване с плазмените протеини (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система; ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), други комбинации, АТС код: C09DX04

Механизъм на действие

Сакубитрил/валсартан действа като ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор чрез едновременно инхибиране на неприлизин (неутрална ендопептидаза; NEP) чрез LBQ657, активният метаболит на предлекарството сакубитрил, и блокиране на ангиотензин II тип-1 (AT1) рецептора чрез валсартан. Допълващите се ползи по отношение на сърдечносъдовата система на сакубитрил/валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност се дължат на повишената наличност на пептиди, които се разграждат от неприлизин, като натриуритичен пептид (NP), от LBQ657 и едновременното инхибиране на ефектите на ангиотензин II от валсартан. NP проявяват своите ефекти чрез активиране на мембраносвързани гуанилциклаза сдвоени рецептори, което води до повишена концентрация на вторичния посредник цикличен гуанозин монофосфат (цGMP), което може да доведе до вазодилатация, натриуреза и диуреза, повишена скорост на гломерулна филтрация и бъбречен кръвоток, потискане на освобождаването на ренин и алдостерон, понижаване на симпатиковата активност, антихипертрофични и антифибротични ефекти.

Валсартан инхибира вредните сърдечносъдови и бъбречни ефекти на ангиотензин II като блокира селективно AT1 рецептора и инхибира ангиотензин II-зависимото освобождаване на алдостерон. Така се предотвратява трайното активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което би довело до вазоконстрикция, задръжка на натрий и вода в бъбреците, активиране на клетъчния растеж и пролиферация и последващо маладаптивно сърдечносъдово ремоделиране.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на сакубитрил/валсартан са оценени при еднократно и многократно прилагане при здрави доброволци и при пациенти със сърдечна недостатъчност и са в съответствие с ефектите от едновременно блокиране на неприлизин и РААС. В 7-дневно контролирано изпитване с валсартан при пациенти с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), прилагането на сакубитрил/валсартан води първоначално до повишаване на натриурезата, повишение на сGMP в урината и намалени плазмени нива на средно-регионалния про-атриален натриуретичен пептид (MR-proANP) и N-терминалния прохормон мозъчен натриуретичен пептид (NT-proBNP) спрямо валсартан. В 21-дневно проучване при пациенти с HFrEF, сакубитрил/валсартан значимо повишава концентрацията на ANP и сGMP в урината и плазмената концентрация на сGMP, и намалява плазмената концентрация на NT-proBNP, алдостерон и ендотелин-1 спрямо изходните стойности. AT1 рецепторът също е блокиран, което се вижда от повишената плазмена ренинова активност и повишената плазмена ренинова концентрация. В проучването PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан понижава нивото на плазмения NT-proBNP и повишава нивото на плазмения BNP и на сGMP в урината спрямо еналаприл. В проучването PANORAMA-HF се наблюдава понижаване на NT-proBNP на седмици 4 и 12 при сакубитрил/валсартан (40,2% и 49,8%) и еналаприл (18,0% и 44,9%) спрямо изходното ниво. Нивата на NT-proBNP продължават да се понижават по време на проучването с понижаване от 65,1% при сакубитрил/валсартан и 61,6% при еналаприл на седмица 52, спрямо изходното ниво. BNP не е подходящ маркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан, тъй като BNP е неприлизинов субстрат (вж. точка 4.4). NT-proBNP не е неприлизинов субстрат и поради тази причина е по-подходящ биомаркер.

В клинично проучване относно влиянието върху QTc, проведено при здрави доброволци от мъжки пол, прилагането на единични дози сакубитрил/валсартан 194 mg сакубитрил/206 mg валсартан и 583 mg сакубитрил/617 mg валсартан няма ефект върху сърдечната реполяризация.

Неприлизин е един от многото ензими, участващи в клирънса на амилоид- β (A β) от мозъка и цереброспиналната течност (CSF). Прилагането на сакубитрил/валсартан 194 mg сакубитрил/206 mg валсартан веднъж дневно в продължение на две седмици при здрави участници е свързано с повишение на CSF A β 1-38 спрямо плацебо; няма промени в концентрациите на CSF A β 1-40 и 1-42. Клиничната значимост на тази находка е неизвестна (вж. точка 5.3).

Клинична ефикасност и безопасност

Дозите 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg и 97 mg/103 mg в някои публикации се дават като 50 mg, 100 mg или 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, основно проучване фаза 3, е международно, рандомизирано, двойносляпо проучване при 8 442 пациенти, сравняващо сакубитрил/валсартан с еналаприл, приложени при възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA и намалена фракция на изтласкване (левокамерна фракция на изтласкване [ЛКФИ] $\leq 40\%$, коригирана по-късно на $\leq 35\%$), в допълнение към друга терапия за сърдечна недостатъчност. Първичната крайна точка е била съставна - сърдечносъдова (СС) смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (СН). Пациентите със САН < 100 mmHg, тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) и тежка степен на чернодробно увреждане са изключени при скрининга и затова не са проучени проспективно.

Преди да бъдат включени в проучването пациентите са лекувани със стандартна терапия, включваща АСЕ инхибитори/АРБ ($> 99\%$), бета блокери (94%), антагонисти на минералкортикоидите (58%) и диуретици (82%). Медианата на проследяване е била 27 месеца и пациентите са лекувани до 4,3 години.

Пациентите е трябвало да спрат провежданото лечение с АСЕ инхибитор или АРБ, след което да вземат участие във въвеждащ единичносляп период на проучването, през който да получават еналаприл 10 mg два пъти дневно, последвано от единичносляпо лечение със сакубитрил/валсартан 100 mg два пъти дневно, с повишаване на дозата до 200 mg два пъти дневно (вж. точка 4.8 за преустановяване на лечението през този период). След това пациентите са рандомизирани в двойнослепия период на проучването, през който получават или сакубитрил/валсартан 200 mg, или еналаприл 10 mg два пъти дневно [сакубитрил/валсартан (n=4 209); еналаприл (n=4 233)].

Средната възраст на популацията в проучването е била 64 години, а 19% са били на възраст на и над 75 години. При рандомизацията 70% от пациентите са били клас II по NYHA, 24% са били клас III, а 0,7% са били клас IV. Средната ЛКФИ е била 29%, като 963 (11,4%) пациенти са били с ЛКФИ $> 35\%$ и $\leq 40\%$ на изходно ниво.

В групата на сакубитрил/валсартан 76% от пациентите остават на таргетната доза от 200 mg два пъти дневно до края на проучването (средна дневна доза 375 mg). В групата на еналаприл 75% от пациентите остават на таргетната доза 10 mg два пъти дневно до края на проучването (средна дневна доза 18,9 mg).

Сакубитрил/валсартан превъзхожда еналаприл, понижавайки риска от сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност на 21,8% спрямо 26,5% при пациентите, лекувани с еналаприл. Понижението на абсолютния риск е било 4,7% за съставната крайна точка – сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, 3,1% само за сърдечносъдова смърт и 2,8% само за първата хоспитализация поради сърдечна

недостатъчност. Понижението на относителния риск е 20% спрямо еналаприл (вж. Таблица 3). Този ефект се наблюдава рано и се задържа през цялата продължителност на проучването (вж. Фигура 1). И двете съставки допринасят за понижението на риска. Внезапна смърт представлява 45% от случаите на сърдечносъдова смърт и намалява с 20% при пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан спрямо пациентите на лечение с еналаприл (коэффициент на риск [HR] 0,80, p=0,0082). Недостатъчност на помпената функция представлява 26% от случаите на сърдечносъдова смърт и намалява с 21% при пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан спрямо пациентите на лечение с еналаприл (HR 0,79, p=0,0338).

Намаляването на риска е съответстващо във всички подгрупи, независимо от: пол, възраст, раса, географски район, клас по NYHA (II/III), фракция на изтласкване, бъбречна функция, анамнеза за диабет или хипертония, предшестващо лечение на сърдечна недостатъчност и наличие на предсърдно мъждене.

Сакубитрил/валсартан подобрява преживяемостта, като намалява значимо общата смъртност с 2,8% (сакубитрил/валсартан 17%, еналаприл 19,8%). Понижението на относителния риск е 16% спрямо еналаприл (вж. Таблица 3).

Таблица 3 Терапевтичен ефект по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и общата смъртност при медиана на проследяване 27 месеца

	Сакубитрил /валсартан N=4 187 [#] n (%)	Еналаприл N=4 212 [#] n (%)	Коефициент на риск (95% CI)	Понижение на относителния риск	p-стойност ***
Първична съставна крайна точка, включваща СС смърт и хоспитализации поради сърдечна недостатъчност*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Отделни компоненти на първичната съставна крайна точка					
СС смърт**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Вторична крайна точка					
Обща смъртност	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

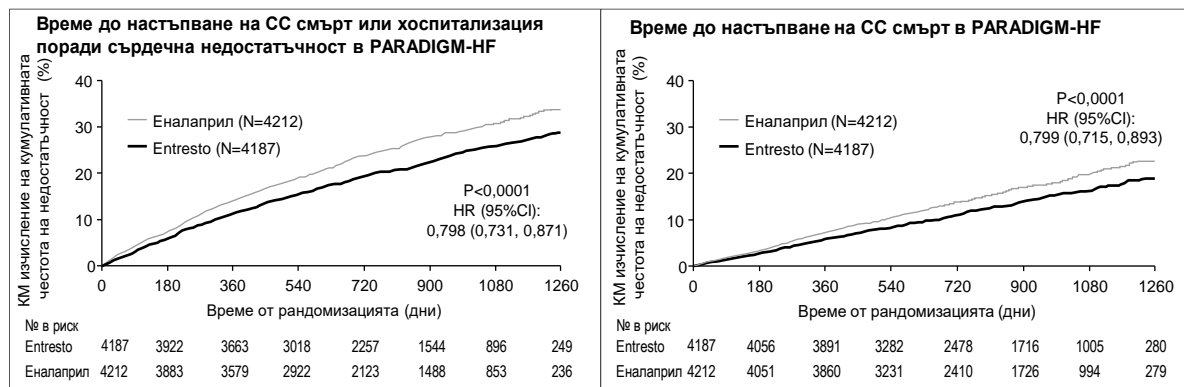
*Първичната крайна точка е дефинирана като време до първото настъпване на събитие – сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност.

**СС смърт включва всички пациенти, които са починали до датата на заключване на базата данни, независимо от предшестващите хоспитализации.

***Едностранны р-стойност

[#]Цялата анализирана популация

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за първичната съставна крайна точка и СС смърт



TITRATION

TITRATION е 12-седмично проучване за безопасност и поносимост, проведено при 538 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA) и систолна дисфункция (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 35\%$), при които не е провеждано лечение с ACE инхибитор или АРБ или са на различна доза ACE инхибитори или АРБ преди да бъдат включени в проучването. Пациентите получават стандартна доза сакубитрил/валсартан 50 mg два пъти дневно и са титрирани възходящо до 100 mg два пъти дневно, а след това до таргетната доза 200 mg два пъти дневно, при 3-седмична или 6-седмична схема.

Повечето пациенти, при които не е било провеждано лечение с ACE инхибитор или АРБ или са били на лечение с ниска доза (еквивалентна на <10 mg еналаприл/ден), са успели да постигнат и да останат на сакубитрил/валсартан 200 mg при възходящо титриране в продължение на 6 седмици (84,8%) спрямо 3 седмици (73,6%). Общо 76% от пациентите достигат и остават на таргетната доза сакубитрил/валсартан 200 mg два пъти дневно, без да се налага прекъсване на приема или намаляване на дозата в продължение на 12 седмици.

Педиатрична популация

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, проучване фаза 3, е мултинационално, рандомизирано, двойносляпо проучване, сравняващо сакубитрил/валсартан и еналаприл при 375 педиатрични пациенти на възраст 1 месец до <18 години със сърдечна недостатъчност поради системна левокамерна систолна дисфункция (ЛКФИ $\leq 45\%$ или фракция на скъсяване $\leq 22,5\%$). Първичната цел е да се определи дали сакубитрил/валсартан превъзхожда еналаприл при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност в продължение на 52-седмичен период на лечение въз основа на глобална рангова крайна точка. Глобалната рангова първична крайна точка е получена чрез класиране на пациентите (от най-лош към най-добър резултат) въз основа на клинични събития като смърт, започване на механично поддържане на живота, въвеждане в регистър за спешна сърдечна трансплантация, влошаване на сърдечната недостатъчност, измерванията на функционалния капацитет (скорове NYHA/ROSS) и симптомите на сърдечна недостатъчност, съобщавани от пациента (Скала за общо впечатление на пациента (Patient Global Impression Scale, PGIS)). Пациенти със системна дясна камера или единична камера и пациенти с рестриктивна или хипертрофична кардиомиопатия са изключени от проучването. Таргетната поддържаща доза сакубитрил/валсартан е 2,3 mg/kg два пъти дневно при педиатрични пациенти на възраст 1 месец до <1 година и 3,1 mg/kg два пъти дневно при пациенти на възраст 1 до <18 години, с максимална доза 200 mg два пъти дневно. Таргетната поддържаща доза еналаприл е 0,15 mg/kg два пъти дневно при педиатрични пациенти на възраст 1 месец до <1 година и 0,2 mg/kg два пъти дневно при пациенти на възраст 1 до <18 години, с максимална доза 10 mg два пъти дневно.

В проучването 9 пациенти са на възраст 1 месец до <1 година, 61 пациенти са на възраст 1 година до <2 години, 85 пациенти са на възраст 2 до <6 години, а 220 пациенти са на възраст 6 до <18 години. На изходно ниво 15,7% от пациентите са с клас I по NYHA/ROSS, 69,3% са с

клас II, 14,4% са с клас III, а 0,5% са с клас IV. Средната ЛКФИ е 32%. Най-честите основни причини за сърдечната недостатъчност са свързани с кардиомиопатия (63,5%). Преди участие в проучването пациентите са лекувани най-често с ACE инхибитори/АРБ (93%), бета блокери (70%), алдостеронови антагонисти (70%) и диуретици (84%).

Шансът по Mann-Whitney (Mann-Whitney Odds) за глобалната рангова първична крайна точка е 0,907 (95% CI 0,72, 1,14), числено в полза на сакубитрил/валсартан (вж. Таблица 4). Сакубитрил/валсартан и еналаприл показват сравними клинично значими подобрения във вторичните крайни точки на класификацията по NYHA/ROSS и промяната в скората PGIS, спрямо изходното ниво. На седмица 52 промените във функционалния клас по NYHA/ROSS спрямо изходното ниво са: подобрение при 37,7% и 34,0%; без промяна при 50,6% и 56,6%; влошаване при 11,7% и 9,4% от пациентите съответно при сакубитрил/валсартан и еналаприл. Аналогично, промените в скората PGIS спрямо изходното ниво са: подобрение при 35,5% и 34,8%; без промяна при 48,0% и 47,5%; влошаване при 16,5% и 17,7% от пациентите съответно при сакубитрил/валсартан и еналаприл. NT-proBNP е съществено понижен спрямо изходното ниво и в двете групи на лечение. Степента на понижението в NT-proBNP при Entresto е подобна на тази, наблюдавана при възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност в PARADIGM-HF. Тъй като сакубитрил/валсартан подобрява резултатите и понижава NT-proBNP в PARADIGM-HF, пониженията в NT-proBNP в съчетание със симптоматичните и функционални подобрения спрямо изходното ниво, наблюдавани в PANORAMA-HF, се считат за разумна основа, за да се направи заключение за клинични ползи при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност. Пациентите на възраст под 1 година са прекалено малко, за да се оцени ефикасността на сакубитрил/валсартан в тази възрастова група.

Таблица 4 Ефект от лечението за глобалната рангова крайна точка в PANORAMA-HF

	Сакубитрил/валсартан N=187	Еналаприл N=188	Ефект от лечението
Глобална рангова първична крайна точка	Вероятност за благоприятен резултат (%)*	Вероятност за благоприятен резултат (%)*	Шанс** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

*Вероятността за благоприятен резултат или вероятността по Mann-Whitney (MWP) за даденото лечение е изчислена въз основа на процента положителни резултати при сравненията по двойки на глобалния рангов скор между пациентите, лекувани със сакубитрил/валсартан спрямо пациентите, лекувани с еналаприл (всеки по-висок скор се брой за един положителен резултат, а всеки равен скор се брой за половин положителен резултат).

**Шансът по Mann-Whitney е изчислен, като изчислената MWP за еналаприл се раздели на изчислената MWP за сакубитрил/валсартан, като шанс <1 е в полза на сакубитрил/валсартан, а >1 е в полза на еналаприл.

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан, съдържащ се в сакубитрил/валсартан, има по-голяма бионаличност, отколкото валсартан в другите таблетни форми, предлагани на пазара; 26 mg, 51 mg и 103 mg валсартан в сакубитрил/валсартан са еквивалентни съответно на 40 mg, 80 mg и 160 mg валсартан в другите таблетни форми, предлагани на пазара.

Възрастна популация

Абсорбция

След перорално приложение сакубитрил/валсартан се разпада на валсартан и предлекарството сакубитрил. Сакубитрил се метаболизира допълнително до активния метаболит LBQ657. Те достигат пикова плазмена концентрация съответно за 2 часа, 1 час и 2 часа. Пероралната абсолютна бионаличност на сакубитрил и валсартан е изчислена съответно на повече от 60% и 23%.

След прилагане на сакубитрил/валсартан два пъти дневно, стационарно състояние на сакубитрил, LBQ657 и валсартан се постига за три дни. В стационарно състояние сакубитрил и валсартан не кумулират значимо, докато LBQ657 кумулира 1,6 пъти. Прилагането с храна няма значимо влияние върху системната експозиция на сакубитрил, LBQ657 и валсартан. Сакубитрил/валсартан може да се прилага със или без храна.

Разпределение

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан се свързват във висока степен с плазмените протеини (94-97%). Въз основа на данни, получени при сравнение на експозицията в плазмата и цереброспиналната течност, LBQ657 преминава през кръвно-мозъчната бариера в незначителна степен (0,28%). Средният привиден обем на разпределение на валсартан и сакубитрил е съответно 75 литра до 103 литра.

Биотрансформация

Сакубитрил се превръща в LBQ657 от карбоксилестерази 1b и 1c; LBQ657 не се метаболизира допълнително в значима степен. Валсартан се метаболизира минимално, като само около 20% от приетата доза се открива като метаболити. Хидроксилен метаболит на валсартан се установява в плазмата в ниска концентрация (<10%).

Тъй като метаболизирането на сакубитрил и валсартан чрез CYP450 ензимите е минимално, не се очаква едновременното прилагане с лекарствени продукти, които повлияват CYP450 ензимите, да оказва влияние върху фармакокинетиката.

In vitro проучвания на метаболизма показват, че потенциалът за лекарствени взаимодействия, базирани на CYP450, е нисък, тъй като има ограничен метаболизъм на сакубитрил/валсартан чрез CYP450 ензимите. Сакубитрил/валсартан не индуцира и не инхибира CYP450 ензимите.

Елиминиране

След перорално прилагане 52-68% от сакубитрил (предимно като LBQ657) и ~13% от валсартан и неговите метаболити се екскретират в урината; 37-48% от сакубитрил (предимно като LBQ657) и 86% от валсартан и неговите метаболити се екскретират във фецеса.

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан се елиминират от плазмата със средно време на полуелиминиране ($T_{1/2}$) съответно приблизително 1,43 часа, 11,48 часа и 9,90 часа.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на сакубитрил, LBQ657 и валсартан е приблизително линейна в рамките на дозовия интервал на сакубитрил/валсартан 24 mg сакубитрил/26 mg валсартан до 97 mg сакубитрил/103 mg валсартан.

Специални популации

Старческа възраст

Експозицията на LBQ657 и валсартан е повишена при пациенти на възраст над 65 години съответно с 42% и 30%, спрямо по-младите индивиди.

Бъбречно увреждане

Наблюдавана е корелация между бъбречната функция и системната експозиция на LBQ657 при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане. Експозицията на LBQ657 при пациенти с умерена степен ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и тежка степен на бъбречно увреждане ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е 1,4 пъти и 2,2 пъти по-висока спрямо тази при пациентите с лека степен на бъбречно увреждане ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), най-голямата група пациенти, включени в PARADIGM-HF. Експозицията на валсартан е подобна при пациентите с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане спрямо пациентите с лека степен на бъбречно увреждане. Не са провеждани проучвания при пациенти на диализа. Независимо от това, тъй като LBQ657 и валсартан се

свързват във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да се отстраняват ефективно при диализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане експозицията на сакубитрил се повишава съответно с 1,5 и 3,4 пъти, на LBQ657 се повишава съответно с 1,5 и 1,9 пъти, а на валсартан се повишава съответно с 1,2 и 2,1 пъти, спрямо тази при здрави доброволци. При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане експозицията на свободния LBQ657 е повишена съответно 1,47 и 3,08 пъти, а експозицията на свободния валсартан е повишена съответно 1,09 пъти и 2,20 пъти спрямо здрави доброволци. Сакубитрил/валсартан не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ефекти на пола

Фармакокинетиката на сакубитрил/валсартан (сакубитрил, LBQ657 и валсартан) е подобна при пациентите от мъжки и женски пол.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на сакубитрил/валсартан е оценена при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност на възраст 1 месец до <1 години и 1 година до <18 години и данните показват, че фармакокинетичният профил на сакубитрил/валсартан при педиатрични пациенти и възрастни пациенти е подобен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни (включително проучванията със съставките сакубитрил и валсартан и/или сакубитрил/валсартан) не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и фертилитет.

Фертилитет, размножаване и развитие

Лечението със сакубитрил/валсартан по време на органогенезата води до повишена ембриофетална смъртност при плъхове при дози ≥ 49 mg сакубитрил/51 mg валсартан/kg/ден ($\leq 0,72$ пъти максималната препоръчителна доза при хора [MRHD] въз основа на AUC) и при зайци при дози $\geq 4,9$ mg сакубитрил/5,1 mg валсартан/kg/ден (2 пъти и 0,03 пъти MRHD въз основа на AUC съответно на валсартан и LBQ657). Тератогенен е въз основа на наличието на ниска честота на фетална хидроцефалия, свързана с токсични за майката дози, наблюдавана при зайци, при прилагане на сакубитрил/валсартан с доза $\geq 4,9$ mg сакубитрил/5,1 mg валсартан/kg/ден. Наблюдавани са сърдечносъдови аномалии (предимно кардиомегалия) при фетуси на зайци, при доза, при която не се наблюдава токсичност за майката (1,46 mg сакубитрил/1,54 mg валсартан/kg/ден). Наблюдава се леко повишаване на честотата на две фетални скелетни вариации (деформирани примордиални стернални сегменти, двустранна осификация на примордиалните стернални сегменти) при зайци, при които се прилага сакубитрил/валсартан с доза 4,9 mg сакубитрил/5,1 mg валсартан/kg/ден. Нежеланите ембриофетални ефекти на сакубитрил/валсартан са свързани с ангиотензин рецепторното антагонистично действие (вж. точка 4.6).

Третирането със сакубитрил по време на органогенезата води до ембриофетален леталитет и ембриофетална токсичност (понижена фетална телесна маса и скелетни малформации) при зайци, при дози, свързани с токсичност за майката (500 mg/kg/ден; 5,7 пъти MRHD въз основа на AUC на LBQ657). Наблюдава се леко цялостно забавяне в осификацията при дози >50 mg/kg/ден. Тази находка не се счита за нежелана. Липсват данни за наблюдавана ембриофетална токсичност или тератогенност при плъхове, третирани със сакубитрил. Ембриофеталното ниво без наблюдаван нежелан ефект (no-observed adverse effect level -

NOAEL) при сакубитрил е поне 750 mg/kg/ден при плъхове и 200 mg/kg/ден при зайци (2,2 пъти MRHD въз основа на AUC на LBQ657).

Проучвания за пре- и постнаталното развитие при плъхове, проведени със сакубитрил с високи дози до 750 mg/kg/ден (2,2 пъти MRHD въз основа на AUC) и валсартан при дози до 600 mg/kg/ден (0,86 пъти MRHD въз основа на AUC) показват, че третирането със сакубитрил/валсартан по време на органогенезата, бременността и в периода на лактация може да окаже влияние върху развитието и преживяемостта на малките.

Други предклинични находки

Сакубитрил/валсартан

Ефектите на сакубитрил/валсартан върху концентрацията на амилоид- β в цереброспиналната течност и мозъчната тъкан са оценени при млади (2-4-годишни) дългоопашати макаци, третирани със сакубитрил/валсартан (24 mg сакубитрил/26 mg валсартан/kg/ден) в продължение на две седмици. В това проучване клирънсът на А β от цереброспиналната течност при дългоопашати макаци е намален, повишавайки нивата на А β 1-40, 1-42 и 1-38 в цереброспиналната течност; няма съответстващо повишаване на нивата на А β в мозъка. В двуседмично проучване при хора, със здрави доброволци, не се наблюдава повишаване на А β 1-40 и 1-42 в цереброспиналната течност (вж. точка 5.1). Освен това, в токсикологично проучване при дългоопашати макаци, третирани със сакубитрил/валсартан с доза 146 mg сакубитрил/154 mg валсартан/kg/ден в продължение на 39 седмици, няма данни за наличие на амилоидни плаки в мозъка. Съдържанието на амилоид не е измерено количествено в това проучване.

Сакубитрил

При ювенилни плъхове, третирани със сакубитрил (7 до 70 постнатален ден), се наблюдава намаляване на свързаното с възрастта натрупване на костна маса и удължаване на костите при експозиция приблизително 2 пъти AUC на активния метаболит на сакубитрил LBQ657, въз основа на клиничната доза сакубитрил/валсартан при педиатрични пациенти 3,1 mg/kg два пъти дневно. Механизмът на тези находки при ювенилни плъхове и съответно значението за педиатричната популация при хора, не са известни. Проучване при възрастни плъхове показва само минимален преходен инхибиторен ефект върху костната минерална плътност, но не и върху другите параметри, свързани с растежа на костите, което предполага липса на значим ефект на сакубитрил върху костите при популацията на възрастните пациенти при нормални условия. Независимо от това, не може да се изключи слабо преходно влияние на сакубитрил при ранните стадии на оздравяване на фрактурите при възрастни. Клиничните данни при педиатрични пациенти (проучване PANORAMA-HF) не дават доказателство, че сакубитрил/валсартан оказва влияние върху телесното тегло, ръста, обиколката на главата и честотата на фрактурите. В проучването не е измервана костната плътност. Дългосрочните данни при педиатрични пациенти (PANORAMA-HF OLE) не показват доказателства за нежелани ефекти на сакубитрил/валсартан върху растежа (на костите) или честотата на фрактурите.

Валсартан

При ювенилни плъхове, третирани с валсартан (7 до 70 постнатален ден) с ниски дози от 1 mg/kg/ден водят до трайни, необратими бъбречни промени, включващи тубулна нефропатия (понякога съпроводена от тубулна епителна некроза) и дилатация на легенчето. Тези бъбречни промени представляват очакван агравирани фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II тип 1 блокерите; подобни ефекти се наблюдават, ако плъховете са третирани през първите 13 дни от живота. Този период съвпада с 36 гестационни седмици при хора, като в отделни случаи може да бъде удължен до 44 седмици след зачеването при хора. Функционалното бъбречно съзряване е непрекъснат процес през първата година от живота при хората. Следователно не може да се изключи клинично значение при педиатрични пациенти на възраст под 1 година, въпреки че предклиничните данни не показват съображения, свързани с безопасността, при педиатрични пациенти на възраст над 1 година.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Частично заместена хидроксипропилцелулоза
Кросповидон, тип А
Магнезиев стеарат
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (4000)
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (4000)
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (4000)
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC блистери.

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Видове опаковки: 14, 20, 28, 56 или 196 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки.

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Видове опаковки: 14, 20, 28, 56, 168 или 196 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 168 (3 опаковки по 56) или 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки.

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Видове опаковки: 14, 20, 28, 56, 168 или 196 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 168 (3 опаковки по 56) или 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки

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

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки

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

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2015 г.

Дата на последно подновяване: 25 юни 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне
Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне

Всяка капсула съдържа четири гранули, еквивалентни на 6,1 mg сакубитрил (sacubitril) и 6,4 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне

Всяка капсула съдържа десет гранули, еквивалентни на 15,18 mg сакубитрил (sacubitril) и 16,07 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули в капсули за отваряне (гранули в капсула)

Гранулите са бели до бледожълти на цвят, кръгли, двойноизпъкнали по форма и приблизително 2 mm в диаметър. Предлагат се в твърда капсула, която трябва да се отвори преди приложение.

Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне

Капсулата се състои от бяло капаче с надпис "04" в червен цвят и прозрачно тяло с надпис "NVR" в червен цвят. Върху капачето и върху тялото е отпечатана стрелка.

Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне

Капсулата се състои от жълто капаче с надпис "10" в червен цвят и прозрачно тяло с надпис "NVR" в червен цвят. Върху капачето и върху тялото е отпечатана стрелка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сърдечна недостатъчност при педиатрични пациенти

Entresto е показан за лечение на симптоматична, хронична сърдечна недостатъчност с левокамерна систолна дисфункция при деца и юноши на възраст една или повече години (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Общи съображения

Entresto не трябва да се прилага едновременно с ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ) инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер (АРБ). Поради потенциалния риск от развитие на ангиоедем при съпътстващо приложение с АСЕ инхибитор, лечението не трябва да

се започва по-рано от 36 часа след спиране на терапията с АСЕ инхибитор (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Валсартан, съдържащ се в Entresto, има по-голяма бионаличност, отколкото валсартан в останалите таблетни форми на пазара (вж. точка 5.2).

Ако се пропусне една доза, пациентът трябва да приеме следващата доза в определеното време.

Сърдечна недостатъчност при педиатрични пациенти

В Таблица 1 е показана препоръчителната доза при педиатрични пациенти. Препоръчителната доза трябва да се приема перорално два пъти дневно. Дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици до достигане на таргетната доза, според поносимостта на пациента.

Най-ниската препоръчителна доза е 6 mg/6 mg. Дозите може да се закръглят нагоре или надолу към най-близката комбинация от пълни капсули 6 mg/6 mg и/или 15 mg/16 mg. Когато дозата се закръгля нагоре или надолу по време на фазата на възходящо титриране, трябва да се обмисли осигуряването на прогресивно увеличаване до достигане на таргетната доза.

За пациенти с телесно тегло повече от 40 kg може да се използват Entresto филмирани таблетки.

Таблица 1 Препоръчително титриране на дозата

Телесно тегло на пациента	Да се прилага два пъти дневно			
	Половината от началната доза*	Начална доза	Междинна доза	Таргетна доза
Педиатрични пациенти с тегло по-малко от 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg, по-малко от 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Педиатрични пациенти с тегло най-малко 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Половината от началната доза се препоръчва при пациенти, които не са приемали АСЕ инхибитор или АРБ, или са приемали ниски дози от тези лекарствени продукти, пациенти с бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) и пациенти, които имат умерена степен на чернодробно увреждане (вж. „Специални популации“).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg и 3,1 mg/kg се отнасят за комбинираното количество на сакубитрил и валсартан и следва да се прилагат като гранули.

При пациенти, които понастоящем не приемат АСЕ инхибитор или АРБ, или приемат ниски дози от тези лекарствени продукти, се препоръчва половината от началната доза. При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg, се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно (прилагани като гранули). След започване на лечението дозата трябва да се увеличава до стандартната начална доза, като се следва препоръчителното титриране на дозата в Таблица 1 и да се коригира на всеки 3-4 седмици.

Например, педиатричен пациент с телесно тегло 25 kg, който не е приемал АСЕ инхибитор, трябва да започне с прием на половината от стандартната начална доза, която съответства на 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) два пъти дневно, прилагани като гранули. След закръгляване до най-близкия брой пълни капсули, това съответства на 2 капсули от 6 mg/6 mg сакубитрил/валсартан два пъти дневно.

Лечение не трябва да се започва при пациенти със серумно ниво на калий >5,3 mmol/l или със систолно артериално налягане (САН) <5^{-ти} перцентил за възрастта на пациента. Ако пациентите имат проблеми с поносимостта (САН <5^{-ти} перцентил за възрастта на пациента, симптоматична

хипотония, хиперкалиемия, бъбречна дисфункция), се препоръчва коригиране на съпътстващите лекарствени продукти, временно низходящо титриране или прекъсване приема на Entresto (вж. точка 4.4).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане.

При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) трябва да се обмисли половината от началната доза. Тъй като има много ограничен клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 5.1), Entresto трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва половината от началната доза. При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно. След започване на лечението дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици като се следва препоръчителното титриране на дозата.

Липсва опит при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест и употребата на Entresto не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при прилагане на Entresto при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A).

Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) или със стойности на аспартат трансaminaза (AST)/ аланин трансaminaза (ALT) над два пъти горната граница на нормата. Entresto трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти, като се препоръчва половината от началната доза (вж. точки 4.4 и 5.2). При педиатрични пациенти с телесно тегло 40 kg до по-малко от 50 kg, се препоръчва начална доза 0,8 mg/kg два пъти дневно. След започване на лечението дозата трябва да се увеличава на всеки 2-4 седмици като се следва препоръчителното титриране на дозата.

Entresto е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (Child-Pugh клас C) (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Entresto при деца на възраст под 1 година не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение

Entresto гранули се прилагат чрез отваряне на капсулата и поръсване на съдържанието върху малко количество мека храна (1 до 2 чаени лъжички). Храната, съдържаща гранули, трябва да се приеме незабавно. Пациентите може да приемат или капсулите 6 mg/6 mg (бяло капаче), или капсулите 15 mg/16 mg (жълто капаче), или и двете за достигане на желаните дози (вж. точка 6.6). Капсулата не трябва да се поглъща. Празните капсули трябва да се изхвърлят след употреба и да не се поглъщат.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Съпътстваща употреба с АСЕ инхибитори (вж. точки 4.4 и 4.5). Entresto не трябва да се прилага до 36 часа след спиране на лечението с АСЕ инхибитор.
- Анамнеза за развитие на ангиоедем при предшестващо лечение с АСЕ инхибитор или АРБ (вж. точка 4.4).
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем (вж. точка 4.4).
- Съпътстваща употреба с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза (вж. точка 4.2).
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата-система (РААС)

- Комбинацията на сакубитрил/валсартан с АСЕ инхибитор е противопоказана поради повишения риск от развитие на ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след спиране на приема на последната доза АСЕ инхибитор. Ако лечението със сакубитрил/валсартан бъде спряно, лечението с АСЕ инхибитор не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).
- Комбинацията на сакубитрил/валсартан с директни ренинови инхибитори като алискирен не се препоръчва (вж. точка 4.5). Комбинацията на сакубитрил/валсартан с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказана при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3 и 4.5).
- Entresto съдържа валсартан и поради тази причина не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи АРБ (вж. точки 4.2 и 4.5).

Хипотония

Не трябва да се започва лечение, докато САН не е ≥ 100 mmHg при възрастни пациенти или ≥ 5 -^{ти} перцентил САН за възрастта при педиатрични пациенти. Пациенти със САН под тези нива не са проучвани (вж. точка 5.1). Има съобщения за случаи на симптоматична хипотония при възрастни пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан по време на клинични проучвания (вж. точка 4.8), особено при пациенти на възраст ≥ 65 години, пациенти с бъбречно заболяване и пациенти с ниско САН (<112 mmHg). При започване на лечението или по време на титриране на дозата на сакубитрил/валсартан артериалното налягане трябва да бъде редовно проследявано. При поява на хипотония се препоръчва временно намаляване на дозата или спиране на приема на сакубитрил/валсартан (вж. точка 4.2). Трябва да се обмисли коригиране на дозата на диуретиците, съпътстващите антихипертензивни лекарствени продукти и лечение на другите възможни причини за хипотония (напр. хиповолемия). Възникването на симптоматична хипотония е по-вероятно при пациенти с намален циркулаторен обем, напр. вследствие диуретична терапия, ограничен прием на сол, диария или повръщане. Недостигът на натрий и/или намаленият циркулаторен обем трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението със сакубитрил/валсартан, в същото време корекцията трябва да бъде направена внимателно поради риска от обемно натоварване.

Бъбречно увреждане

Оценяването на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция. Пациентите с лека и умерена степен на бъбречно увреждане са изложени на по-голям риск от развитие на хипотония (вж. точка 4.2). Има много ограничен клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) и тези пациенти е възможно да бъдат изложени на по-голям риск от развитие на хипотония (вж. точка 4.2). Липсва опит при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест и употребата на сакубитрил/валсартан не се препоръчва.

Влошаване на бъбречната функция

Употребата на сакубитрил/валсартан може да бъде свързана с намалена бъбречна функция. Рискът може да бъде допълнително повишен при дехидратация или съпътстваща употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли низходящо титриране на дозата при пациентите, които развият клинично значимо намаляване на бъбречната функция.

Хиперкалиемия

Не трябва да се започва лечение, ако нивото на серумния калий е $> 5,4 \text{ mmol/l}$ при възрастни пациенти и $> 5,3 \text{ mmol/l}$ при педиатрични пациенти. Употребата на сакубитрил/валсартан може да бъде свързана с повишен риск от развитие на хиперкалиемия, въпреки че може да възникне и хипокалиемия (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на серумния калий, особено при пациенти, които имат съпътстващи рискови фактори, като бъбречно увреждане, захарен диабет или хипоалдостеронизъм, или са на диета с високо съдържание на калий или на антагонисти на минералкортикоидите (вж. точка 4.2). Ако пациентите получат клинично значима хиперкалиемия се препоръчва коригиране на дозата на съпътстващите лекарствени продукти или временно намаляване на дозата или спиране на приема. Ако нивото на серумния калий е $> 5,4 \text{ mmol/l}$ трябва да се обмисли спиране на приема.

Ангиоедем

Съобщават се случаи на ангиоедем при пациенти на лечение със сакубитрил/валсартан. При поява на ангиоедем, приемът на сакубитрил/валсартан трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия и проследяване, докато не настъпи трайно обратно развитие на признаците и симптомите. Не трябва да се прилага отново. В случаите на потвърден ангиоедем, в които отоците е локализиран в областта на лицето и устните, състоянието като цяло преминава без лечение, въпреки че антихистамините са полезни за облекчаване на симптомите.

Ангиоедемът, свързан с оток на ларинкса, може да бъде с летален изход. При обхващане на езика, глотиса или ларинкса, което може да доведе до обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се започне подходяща терапия, напр. прилагане на разтвор на адреналин 1 mg/1 ml ($0,3\text{--}0,5 \text{ ml}$) и/или да се предприемат необходимите мерки за осигуряване на проходими дихателни пътища.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем не са участвали в клиничните изпитвания. Тъй като е възможно при тях да съществува по-голям риск от развитие на ангиоедем, се препоръчва повишено внимание при прилагане на сакубитрил/валсартан при такива пациенти. Сакубитрил/валсартан е противопоказан при пациенти с анамнеза за развитие на ангиоедем при предшестващо лечение с АСЕ инхибитор или АРБ или с вроден или идиопатичен ангиоедем (вж. точка 4.3).

Чернокожите пациенти имат повишена склонност за развитие на ангиоедем (вж. точка 4.8).

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти включително валсартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене,

повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението със сакубитрил/валсартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Пациенти със стеноза на бъбречната артерия

Употребата на сакубитрил/валсартан може да повиши нивата на уреята в кръвта и серумния креатинин при пациенти с двустранна или едностранна стеноза на бъбречната артерия. Необходимо е повишено внимание при пациентите със стеноза на бъбречната артерия и се препоръчва проследяване на бъбречната функция.

Пациенти с IV функционален клас според класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA)

Необходимо е повишено внимание при започване приема на сакубитрил/валсартан при пациенти с IV функционален клас според класификация на NYHA поради ограничения клиничен опит в тази популация.

B-тип натриуретичен пептид (BNP)

BNP не е подходящ биомаркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан, защото е неприлизинов субстрат (вж. точка 5.1).

Пациенти с чернодробно увреждане

Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница на нормата. При такива пациенти експозицията може да е повишена и безопасността не е установена. Поради тази причина се препоръчва повишено внимание при приложение при такива пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2). Сакубитрил/валсартан е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (Child-Pugh клас C) (вж. точка 4.3).

Психични разстройства

Психични събития като халюцинации, параноя и нарушения на съня, в контекста на психотични събития, се свързват с употребата на сакубитрил/валсартан. Ако възникне такова събитие при пациент, трябва да се обмисли преустановяване на лечението със сакубитрил/валсартан.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 97 mg/103 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, при които има противопоказание

АСЕ инхибитори

Съпътстващата употреба на сакубитрил/валсартан с АСЕ инхибитори е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин (NEP) и АСЕ може да повиши риска от развитие на ангиоедем. Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза АСЕ инхибитор. Лечението с АСЕ инхибитор не трябва да започва до 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.2 и 4.3).

Алискирен

Съпътстващата употреба на сакубитрил/валсартан с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказано при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3). Не се препоръчва комбинацията на сакубитрил/валсартан с директни ренинови инхибитори като алискирен (вж. точка 4.4). Комбинацията на сакубитрил/валсартан с алискирен е свързана потенциално с повишена честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) (вж. точки 4.3 и 4.4).

Взаимодействия, при които съпътстваща употреба не се препоръчва

Сакубитрил/валсартан съдържа валсартан и поради тази причина не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи АРБ (вж. точка 4.4).

Взаимодействия, при които се налагат предпазни мерки

Субстрати на OATP1B1 и OATP1B3, напр. статини

In vitro данните показват, че сакубитрил инхибира OATP1B1 и OATP1B3 транспортерите. Поради тази причина е възможно Entresto да повиши системната експозиция на субстрати на OATP1B1 и OATP1B3 като например статините. Съпътстващото приложение със сакубитрил/валсартан повишава C_{max} на аторвастатин и неговите метаболити до 2 пъти, а AUC до 1,3 пъти. Необходимо е повишено внимание при приложение на сакубитрил/валсартан със статини. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия при едновременно прилагане на симвастатин и Entresto.

Инхибитори на PDE5, включително силденафил

Добавянето на единична доза силденафил към сакубитрил/валсартан в стационарно състояние при пациенти с хипертония е свързано със значително по-силно понижаване на артериалното налягане спрямо прилагането на сакубитрил/валсартан самостоятелно. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при започване на лечение със силденафил или друг инхибитор на PDE5 при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан.

Калий

Съпътстваща употреба на калий-съхраняващи диуретици (триамтерен, амилорид) антагонисти на минералкортикоидите (напр. спиронолактон, еплеренон), калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарства (като хепарин), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий и до повишаване на серумния креатинин. Препоръчва се проследяване на нивата на калий при прилагане на сакубитрил/валсартан едновременно с тези средства (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2)

При пациенти в старческа възраст, пациенти с намален циркулаторен обем (включително пациенти на лечение с диуретици) или пациенти с компрометирана бъбречна функция, съпътстващата употреба на сакубитрил/валсартан и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция. Поради тази причина се препоръчва проследяване на бъбречната функция при започване на лечението или промяна в лечението при пациенти на сакубитрил/валсартан, които приемат едновременно и НСПВС (вж. точка 4.4).

Литий

Съобщава се за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност при съпътстващо приложение на литий с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително сакубитрил/валсартан. Поради тази причина комбинацията не се препоръчва. Ако комбинацията е наложителна, се препоръчва внимателно проследяване на нивата на литий в серума. Ако се прилага и диуретик, рискът от литиева токсичност е възможно допълнително да се повиши.

Фуросемид

Едновременното прилагане на сакубитрил/валсартан и фуросемид не повлиява фармакокинетиката на сакубитрил/валсартан, но понижава C_{\max} и AUC на фуросемид съответно с 50% и 28%. Докато в обема на отделената урина липсва значима промяна, уринната екскреция на натрий е намалена в рамките на 4 часа и 24 часа след едновременното прилагане. Средната дневна доза на фуросемид остава непроменена от началото до края на проучването PARADIGM-HF при пациентите, лекувани със сакубитрил/валсартан.

Нитрати, напр. нитроглицерин

Не са наблюдавани взаимодействия между сакубитрил/валсартан и интравенозно приложен нитроглицерин по отношение на понижаването на артериалното налягане. Едновременното прилагане на нитроглицерин и сакубитрил/валсартан е свързано с терапевтична разлика от 5 удара в минута в сърдечната честота спрямо самостоятелното прилагане на нитроглицерин. Подобен ефект върху сърдечната честота може да възникне при едновременно прилагане на сакубитрил/валсартан със сублингвални, перорални или трансдермални нитрати. Като цяло не се изисква коригиране на дозата.

OATP и MRP2 транспортери

Активният метаболит на сакубитрил (LBQ657) и валсартан са субстрати на OATP1B1, OATP1B3, OAT1 и OAT3; валсартан също е субстрат на MRP2. Поради тази причина едновременното прилагане на сакубитрил/валсартан с инхибитори на OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (напр. рифампицин, циклоспорин), OAT1 (напр. тенофовир, цидофовир) или на MRP2 (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на LBQ657 или валсартан. Необходимо е съответното внимание при започване или приключване на съпътстващо лечение с такива лекарствени продукти.

Метформин

Едновременното прилагане на сакубитрил/валсартан с метформин понижава C_{\max} и AUC на метформин съответно с 23%. Клиничната значимост на тези находки е неизвестна. Поради тази причина, когато се започва лечение със сакубитрил/валсартан при пациенти, получаващи метформин, трябва да се направи оценка на клиничното състояние на пациентите.

Липса на значими взаимодействия

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия при прилагане на сакубитрил/валсартан едновременно с дигоксин, варфарин, хидрохлоротиазид, амлодипин, омепразол, карведилол или комбинацията левоноргестрел/етинилестрадиол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на сакубитрил/валсартан не се препоръчва през първия триместър на бременността и е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Валсартан

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност при експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, независимо от това не може да се изключи наличие на леко повишен риск. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни относно риска при АРБ, не може да се изключи наличието на подобен риск при този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаване на лечението с АРБ не се счита за крайно необходимо, пациентите, планиращи бременност, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, което има доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АРБ трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение. Известно е, че експозицията на АРБ по време на втория и третия триместър на бременността води до фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на

черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) при хора.

В случай на експозиция на АРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Децата, чиито майки са приемали АРБ, трябва да бъдат внимателно проследени за поява на хипотония (вж. точка 4.3).

Сакубитрил

Липсват данни от употребата на сакубитрил при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Сакубитрил/валсартан

Липсват данни от употребата на сакубитрил/валсартан при бременни жени. Проучванията при животни със сакубитрил/валсартан показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Има ограничени данни, които показват, че сакубитрил и неговият активен метаболит LBQ657 се екскретират в кърмата в много малки количества, като при приложение на доза 24 mg/26 mg сакубитрил/валсартан два пъти дневно при кърмачки изчислената относителна доза при кърмачето е 0,01% за сакубитрил и 0,46% за активния метаболит LBQ657. В същите данни валсартан е под границата на откриване. Няма достатъчно информация за ефектите на сакубитрил/валсартан при новородени/кърмачета. Поради потенциалния риск за поява на нежелани реакции при новородени/кърмачета на естествено хранене, Entresto не се препоръчва при жени, които кърмят.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на сакубитрил/валсартан върху фертилитета при хора. В проучванията при мъжки и женски плъхове не се установява нарушение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сакубитрил/валсартан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога е възможно да се появи замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при възрастни по време на лечението със сакубитрил/валсартан са хипотония (17,6%), хиперкалиемия (11,6%) и бъбречно увреждане (10,1%) (вж. точка 4.4). Съобщава се за поява на ангиоедем при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан (0,5%) (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са подредени по системно-органични класове и по честота, като най-честите са първи, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Списък на нежеланите реакции

Системо-органичен клас	Предпочитан термин	Категория по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалиемия*	Много чести
	Хипокалиемия	Чести
	Хипогликемия	Чести
	Хипонатриемия	Нечести
Психични нарушения	Халюцинации**	Редки
	Нарушения на съня	Редки
	Параноя	Много редки
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
	Главоболие	Чести
	Синкоп	Чести
	Постурална замаяност	Нечести
Миоклонус	С неизвестна честота	
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Чести
Съдови нарушения	Хипотония*	Много чести
	Ортостатична хипотония	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Гадене	Чести
	Гастрит	Чести
	Интестинален ангиоедем	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Ангиоедем*	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане*	Много чести
	Бъбречна недостатъчност (бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност)	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Чести
	Астения	Чести

*Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“.

**Включително слухови и зрителни халюцинации.

Описание на избрани нежелани реакции

Ангиоедем

Съобщават се случаи на ангиоедем при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан. В PARADIGM-HF, ангиоедем се съобщава при 0,5% от пациентите, лекувани със сакубитрил/валсартан, спрямо 0,2% от пациентите, лекувани с еналаприл. По-висока честота на ангиоедем се наблюдава при чернокожите пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан (2,4%) и еналаприл (0,5%) (вж. точка 4.4).

Хиперкалиемия и серумен калий

В PARADIGM-HF хиперкалиемия и концентрация на серумния калий $>5,4$ mmol/l се съобщават съответно при 11,6% и 19,7% от пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан и при 14,0% и 21,1% от пациентите на лечение с еналаприл.

Артериално налягане

В PARADIGM-HF хипотония и клинично значимо ниско систолно артериално налягане (<90 mmHg и спадане спрямо изходното ниво с >20 mmHg) се съобщават съответно при 17,6% и 4,76% от пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан спрямо 11,9% и 2,67% от пациентите на лечение с еналаприл.

Бъбречно увреждане

В PARADIGM-HF бъбречно увреждане се съобщава при 10,1% от пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан и 11,5% от пациентите на лечение с еналаприл.

Педиатрична популация

В проучването PANORAMA-HF безопасността на сакубитрил/валсартан е оценена в рандомизирано, активно контролирано, 52-седмично проучване при 375 педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност (CH), на възраст 1 месец до <18 години, в сравнение с еналаприл. 215-те пациенти, които са преминали в дългосрочното открито продължение на проучването (PANORAMA-HF OLE), са лекувани за период с медиана 2,5 години, за максимум 4,5 години. Профилът на безопасност, наблюдаван в двете проучвания е подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. Данните за безопасност при пациенти на възраст 1 месец до <1 година са ограничени.

Налични са ограничени данни за безопасността при педиатрични пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане или умерена до тежка степен на бъбречно увреждане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Има ограничени данни относно предозирането при хора. Прилагането на единична доза 583 mg сакубитрил/617 mg валсартан и многократното прилагане на дози 437 mg сакубитрил/463 mg валсартан (14 дни) са проучени при здрави възрастни доброволци и имат добра поносимост.

Хипотонията е най-вероятният симптом, който може да възникне при предозиране, поради ефектите на сакубитрил/валсартан, свързани с понижаване на артериалното налягане. Необходимо е да се приложи симптоматично лечение.

Малко вероятно е лекарственият продукт да бъде отстранен чрез хемодиализа поради високата степен на свързване с плазмените протеини (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система; ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), други комбинации, АТС код: C09DX04

Механизъм на действие

Сакубитрил/валсартан действа като ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор чрез едновременно инхибиране на неприлизин (неутрална ендопептидаза; NEP) чрез LBQ657, активният метаболит на предлекарството сакубитрил, и блокиране на ангиотензин II тип-1 (AT1) рецептора чрез валсартан. Допълващите се ползи по отношение на сърдечносъдовата система на сакубитрил/валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност се дължат на повишената наличност на пептиди, които се разграждат от неприлизин, като натриуритичен пептид (NP), от LBQ657 и едновременното инхибиране на ефектите на ангиотензин II от валсартан. NP проявяват своите ефекти чрез активиране на мембраносвързани гуанилциклаза сдвоени рецептори, което води до повишена концентрация на вторичния посредник цикличен гуанозин монофосфат (цGMP), което може да доведе до вазодилатация, натриуреза и диуреза, повишена скорост на гломерулна филтрация и бъбречен кръвоток, потискане на освобождаването на ренин и алдостерон, понижаване на симпатиковата активност, антихипертрофични и антифибротични ефекти.

Валсартан инхибира вредните сърдечносъдови и бъбречни ефекти на ангиотензин II като блокира селективно AT1 рецептора и инхибира ангиотензин II-зависимото освобождаване на алдостерон. Така се предотвратява трайното активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което би довело до вазоконстрикция, задръжка на натрий и вода в бъбреците, активиране на клетъчния растеж и пролиферация и последващо маладаптивно сърдечносъдово ремоделиране.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на сакубитрил/валсартан са оценени при еднократно и многократно прилагане при здрави доброволци и при пациенти със сърдечна недостатъчност и са в съответствие с ефектите от едновременно блокиране на неприлизин и РААС. В 7-дневно контролирано изпитване с валсартан при пациенти с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), прилагането на сакубитрил/валсартан води първоначално до повишаване на натриурезата, повишение на cGMP в урината и намалени плазмени нива на средно-регионалния про-атриален натриуретичен пептид (MR-proANP) и N-терминалния прохормон мозъчен натриуретичен пептид (NT-proBNP) спрямо валсартан. В 21-дневно проучване при пациенти с HFrEF, сакубитрил/валсартан значимо повишава концентрацията на ANP и cGMP в урината и плазмената концентрация на cGMP, и намалява плазмената концентрация на NT-proBNP, алдостерон и ендотелин-1 спрямо изходните стойности. AT1 рецепторът също е блокиран, което се вижда от повишената плазмена ренинова активност и повишената плазмена ренинова концентрация. В проучването PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан понижава нивото на плазмения NT-proBNP и повишава нивото на плазмения BNP и на cGMP в урината спрямо еналаприл. В проучването PANORAMA-HF се наблюдава понижаване на NT-proBNP на седмици 4 и 12 при сакубитрил/валсартан (40,2% и 49,8%) и еналаприл (18,0% и 44,9%) спрямо изходното ниво. Нивата на NT-proBNP продължават да се понижават по време на проучването с понижаване от 65,1% при сакубитрил/валсартан и 61,6% при еналаприл на седмица 52, спрямо изходното ниво. BNP не е подходящ маркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан, тъй като BNP е неприлизинов субстрат (вж. точка 4.4). NT-proBNP не е неприлизинов субстрат и поради тази причина е по-подходящ биомаркер.

В клинично проучване относно влиянието върху QTc, проведено при здрави доброволци от мъжки пол, прилагането на единични дози сакубитрил/валсартан 194 mg сакубитрил/206 mg валсартан и 583 mg сакубитрил/617 mg валсартан няма ефект върху сърдечната реполяризация.

Неприлизин е един от многото ензими, участващи в клирънса на амилоид- β (A β) от мозъка и цереброспиналната течност (CSF). Прилагането на сакубитрил/валсартан 194 mg сакубитрил/206 mg валсартан веднъж дневно в продължение на две седмици при здрави участници е свързано с повишение на CSF A β 1-38 спрямо плацебо; няма промени в концентрациите на CSF A β 1-40 и 1-42. Клиничната значимост на тази находка е неизвестна (вж. точка 5.3).

Клинична ефикасност и безопасност

Дозите 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg и 97 mg/103 mg в някои публикации се дават като 50 mg, 100 mg или 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, основно проучване фаза 3, е международно, рандомизирано, двойносляпо проучване при 8 442 пациенти, сравняващо сакубитрил/валсартан с еналаприл, приложени при възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA и намалена фракция на изтласкване (левокамерна фракция на изтласкване [ЛКФИ] \leq 40%, коригирана по-късно на \leq 35%), в допълнение към друга терапия за сърдечна недостатъчност. Първичната крайна точка е била съставна - сърдечносъдова (СС) смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (СН). Пациентите със САН <100 mmHg, тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) и тежка степен на чернодробно увреждане са изключени при скрининга и затова не са проучени проспективно.

Преди да бъдат включени в проучването пациентите са лекувани със стандартна терапия, включваща АСЕ инхибитори/АРБ (>99%), бета блокери (94%), антагонисти на минералкортикоидите (58%) и диуретици (82%). Медианата на проследяване е била 27 месеца и пациентите са лекувани до 4,3 години.

Пациентите е трябвало да спрат провежданото лечение с АСЕ инхибитор или АРБ, след което да вземат участие във въвеждащ единичносляп период на проучването, през който да получават еналаприл 10 mg два пъти дневно, последвано от единичносляпо лечение със сакубитрил/валсартан 100 mg два пъти дневно, с повишаване на дозата до 200 mg два пъти дневно (вж. точка 4.8 за преустановяване на лечението през този период). След това пациентите са рандомизирани в двойнослепия период на проучването, през който получават или сакубитрил/валсартан 200 mg, или еналаприл 10 mg два пъти дневно [сакубитрил/валсартан (n=4 209); еналаприл (n=4 233)].

Средната възраст на популацията в проучването е била 64 години, а 19% са били на възраст на и над 75 години. При рандомизацията 70% от пациентите са били клас II по NYHA, 24% са били клас III, а 0,7% са били клас IV. Средната ЛКФИ е била 29%, като 963 (11,4%) пациенти са били с ЛКФИ >35% и \leq 40% на изходно ниво.

В групата на сакубитрил/валсартан 76% от пациентите остават на таргетната доза от 200 mg два пъти дневно до края на проучването (средна дневна доза 375 mg). В групата на еналаприл 75% от пациентите остават на таргетната доза 10 mg два пъти дневно до края на проучването (средна дневна доза 18,9 mg).

Сакубитрил/валсартан превъзхожда еналаприл, понижавайки риска от сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност на 21,8% спрямо 26,5% при пациентите, лекувани с еналаприл. Понижението на абсолютния риск е било 4,7% за съставната крайна точка – сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, 3,1% само за сърдечносъдова смърт и 2,8% само за първата хоспитализация поради сърдечна

недостатъчност. Понижението на относителния риск е 20% спрямо еналаприл (вж. Таблица 3). Този ефект се наблюдава рано и се задържа през цялата продължителност на проучването (вж. Фигура 1). И двете съставки допринасят за понижението на риска. Внезапна смърт представлява 45% от случаите на сърдечносъдова смърт и намалява с 20% при пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан спрямо пациентите на лечение с еналаприл (коefficient на риск [HR] 0,80, p=0,0082). Недостатъчност на помпената функция представлява 26% от случаите на сърдечносъдова смърт и намалява с 21% при пациентите на лечение със сакубитрил/валсартан спрямо пациентите на лечение с еналаприл (HR 0,79, p=0,0338).

Намаляването на риска е съответстващо във всички подгрупи, независимо от: пол, възраст, раса, географски район, клас по NYHA (II/III), фракция на изтласкване, бъбречна функция, анамнеза за диабет или хипертония, предшестващо лечение на сърдечна недостатъчност и наличие на предсърдно мъждене.

Сакубитрил/валсартан подобрява преживяемостта, като намалява значимо общата смъртност с 2,8% (сакубитрил/валсартан 17%, еналаприл 19,8%). Понижението на относителния риск е 16% спрямо еналаприл (вж. Таблица 3).

Таблица 3 **Терапевтичен ефект по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и общата смъртност при медиана на проследяване 27 месеца**

	Сакубитрил /валсартан N=4 187 [#] n (%)	Еналаприл N=4 212 [#] n (%)	Коефициент на риск (95% CI)	Пониже- ние на относи- телния риск	p-стойност ***
Първична съставна крайна точка, включваща СС смърт и хоспитализации поради сърдечна недостатъчност*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Отделни компоненти на първичната съставна крайна точка					
СС смърт**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Вторична крайна точка					
Обща смъртност	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

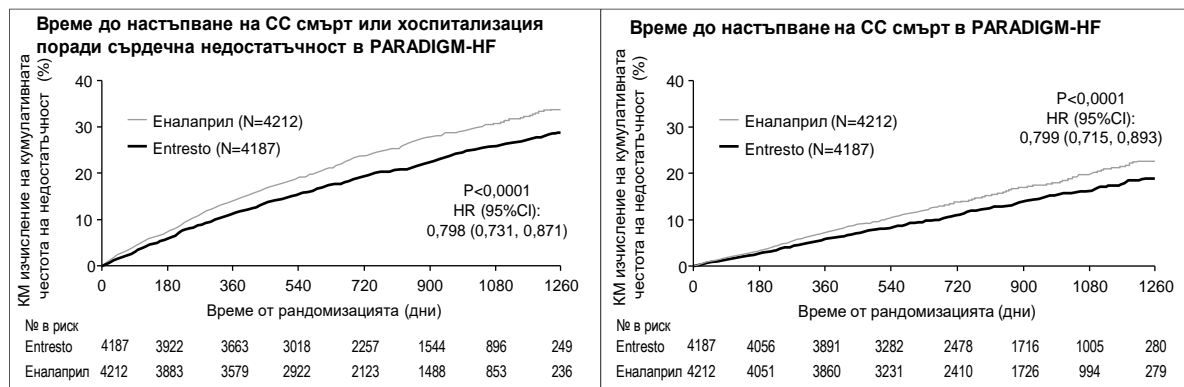
*Първичната крайна точка е дефинирана като време до първото настъпване на събитие – сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност.

**СС смърт включва всички пациенти, които са починали до датата на заключване на базата данни, независимо от предшестващите хоспитализации.

***Едностранны р-стойност

[#]Цялата анализирана популация

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за първичната съставна крайна точка и СС смърт



TITRATION

TITRATION е 12-седмично проучване за безопасност и поносимост, проведено при 538 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA) и систолна дисфункция (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 35\%$), при които не е провеждано лечение с ACE инхибитор или АРБ или са на различна доза ACE инхибитори или АРБ преди да бъдат включени в проучването. Пациентите получават стандартна доза сакубитрил/валсартан 50 mg два пъти дневно и са титрирани възходящо до 100 mg два пъти дневно, а след това до таргетната доза 200 mg два пъти дневно, при 3-седмична или 6-седмична схема.

Повечето пациенти, при които не е било провеждано лечение с ACE инхибитор или АРБ или са били на лечение с ниска доза (еквивалентна на <10 mg еналаприл/ден), са успели да постигнат и да останат на сакубитрил/валсартан 200 mg при възходящо титриране в продължение на 6 седмици (84,8%) спрямо 3 седмици (73,6%). Общо 76% от пациентите достигат и остават на таргетната доза сакубитрил/валсартан 200 mg два пъти дневно, без да се налага прекъсване на приема или намаляване на дозата в продължение на 12 седмици.

Педиатрична популация

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, проучване фаза 3, е мултинационално, рандомизирано, двойносляпо проучване, сравняващо сакубитрил/валсартан и еналаприл при 375 педиатрични пациенти на възраст 1 месец до <18 години със сърдечна недостатъчност поради системна левокамерна систолна дисфункция (ЛКФИ $\leq 45\%$ или фракция на скъсяване $\leq 22,5\%$). Първичната цел е да се определи дали сакубитрил/валсартан превъзхожда еналаприл при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност в продължение на 52-седмичен период на лечение въз основа на глобална рангова крайна точка. Глобалната рангова първична крайна точка е получена чрез класиране на пациентите (от най-лош към най-добър резултат) въз основа на клинични събития като смърт, започване на механично поддържане на живота, въвеждане в регистър за спешна сърдечна трансплантация, влошаване на сърдечната недостатъчност, измерванията на функционалния капацитет (скорове NYHA/ROSS) и симптомите на сърдечна недостатъчност, съобщавани от пациента (Скала за общо впечатление на пациента (Patient Global Impression Scale, PGIS)). Пациенти със системна дясна камера или единична камера и пациенти с рестриктивна или хипертрофична кардиомиопатия са изключени от проучването. Таргетната поддържаща доза сакубитрил/валсартан е 2,3 mg/kg два пъти дневно при педиатрични пациенти на възраст 1 месец до <1 година и 3,1 mg/kg два пъти дневно при пациенти на възраст 1 до <18 години, с максимална доза 200 mg два пъти дневно. Таргетната поддържаща доза еналаприл е 0,15 mg/kg два пъти дневно при педиатрични пациенти на възраст 1 месец до <1 година и 0,2 mg/kg два пъти дневно при пациенти на възраст 1 до <18 години, с максимална доза 10 mg два пъти дневно.

В проучването 9 пациенти са на възраст 1 месец до <1 година, 61 пациенти са на възраст 1 година до <2 години, 85 пациенти са на възраст 2 до <6 години, а 220 пациенти са на възраст 6 до <18 години. На изходно ниво 15,7% от пациентите са с клас I по NYHA/ROSS, 69,3% са с

клас II, 14,4% са с клас III, а 0,5% са с клас IV. Средната ЛКФИ е 32%. Най-честите основни причини за сърдечната недостатъчност са свързани с кардиомиопатия (63,5%). Преди участие в проучването пациентите са лекувани най-често с ACE инхибитори/АРБ (93%), бета блокери (70%), алдостеронови антагонисти (70%) и диуретици (84%).

Шансът по Mann-Whitney (Mann-Whitney Odds) за глобалната рангова първична крайна точка е 0,907 (95% CI 0,72, 1,14), числено в полза на сакубитрил/валсартан (вж. Таблица 4).

Сакубитрил/валсартан и еналаприл показват сравними клинично значими подобрения във вторичните крайни точки на класификацията по NYHA/ROSS и промяната в скората PGIS, спрямо изходното ниво. На седмица 52 промените във функционалния клас по NYHA/ROSS спрямо изходното ниво са: подобрение при 37,7% и 34,0%; без промяна при 50,6% и 56,6%; влошаване при 11,7% и 9,4% от пациентите съответно при сакубитрил/валсартан и еналаприл. Аналогично, промените в скората PGIS спрямо изходното ниво са: подобрение при 35,5% и 34,8%; без промяна при 48,0% и 47,5%; влошаване при 16,5% и 17,7% от пациентите съответно при сакубитрил/валсартан и еналаприл. NT-proBNP е съществено понижен спрямо изходното ниво и в двете групи на лечение. Степента на понижението в NT-proBNP при Entresto е подобна на тази, наблюдавана при възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност в PARADIGM-HF. Тъй като сакубитрил/валсартан подобрява резултатите и понижава NT-proBNP в PARADIGM-HF, пониженията в NT-proBNP в съчетание със симптоматичните и функционални подобрения спрямо изходното ниво, наблюдавани в PANORAMA-HF, се считат за разумна основа, за да се направи заключение за клинични ползи при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност. Пациентите на възраст под 1 година са прекалено малко, за да се оцени ефикасността на сакубитрил/валсартан в тази възрастова група.

Таблица 4 Ефект от лечението за глобалната рангова крайна точка в PANORAMA-HF

	Сакубитрил/валсартан N=187	Еналаприл N=188	Ефект от лечението
Глобалната рангова първична крайна точка	Вероятност за благоприятен резултат (%)*	Вероятност за благоприятен резултат (%)*	Шанс** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

*Вероятността за благоприятен резултат или вероятността по Mann-Whitney (MWP) за даденото лечение е изчислена въз основа на процента положителни резултати при сравненията по двойки на глобалния рангов скор между пациентите, лекувани със сакубитрил/валсартан спрямо пациентите, лекувани с еналаприл (всеки по-висок скор се брой за един положителен резултат, а всеки равен скор се брой за половин положителен резултат).

** Шансът по Mann-Whitney е изчислен, като изчислената MWP за еналаприл се раздели на изчислената MWP за сакубитрил/валсартан, като шанс <1 е в полза на сакубитрил/валсартан, а >1 е в полза на еналаприл.

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан, съдържащ се в сакубитрил/валсартан, има по-голяма бионаличност, отколкото валсартан в другите таблетни форми, предлагани на пазара; 26 mg, 51 mg и 103 mg валсартан в сакубитрил/валсартан са еквивалентни съответно на 40 mg, 80 mg и 160 mg валсартан в другите таблетни форми, предлагани на пазара.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на сакубитрил/валсартан е оценена при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност на възраст 1 месец до <1 години и 1 година до <18 години и данните показват, че фармакокинетичният профил на сакубитрил/валсартан при педиатрични пациенти и възрастни пациенти е подобен.

Възрастна популация

Абсорбция

След перорално приложение сакубитрил/валсартан се разпада на валсартан и предлекарството сакубитрил. Сакубитрил се метаболизира допълнително до активния метаболит LBQ657. Те достигат пикова плазмена концентрация съответно за 2 часа, 1 час и 2 часа. Пероралната абсолютна бионаличност на сакубитрил и валсартан е изчислена съответно на повече от 60% и 23%.

След прилагане на сакубитрил/валсартан два пъти дневно, стационарно състояние на сакубитрил, LBQ657 и валсартан се постига за три дни. В стационарно състояние сакубитрил и валсартан не кумулират значимо, докато LBQ657 кумулира 1,6 пъти. Прилагането с храна няма значимо влияние върху системната експозиция на сакубитрил, LBQ657 и валсартан. Сакубитрил/валсартан може да се прилага със или без храна.

Разпределение

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан се свързват във висока степен с плазмените протеини (94-97%). Въз основа на данни, получени при сравнение на експозицията в плазмата и цереброспиналната течност, LBQ657 преминава през кръвно-мозъчната бариера в незначителна степен (0,28%). Средният привиден обем на разпределение на валсартан и сакубитрил е съответно 75 литра до 103 литра.

Биотрансформация

Сакубитрил се превръща в LBQ657 от карбоксилестерази 1b и 1c; LBQ657 не се метаболизира допълнително в значима степен. Валсартан се метаболизира минимално, като само около 20% от приетата доза се открива като метаболити. Хидроксилен метаболит на валсартан се установява в плазмата в ниска концентрация (<10%).

Тъй като метаболизирането на сакубитрил и валсартан чрез CYP450 ензимите е минимално, не се очаква едновременното прилагане с лекарствени продукти, които повлияват CYP450 ензимите, да оказва влияние върху фармакокинетиката.

In vitro проучвания на метаболизма показват, че потенциалът за лекарствени взаимодействия, базирани на CYP450, е нисък, тъй като има ограничен метаболизъм на сакубитрил/валсартан чрез CYP450 ензимите. Сакубитрил/валсартан не индуцира и не инхибира CYP450 ензимите.

Елиминиране

След перорално прилагане 52-68% от сакубитрил (предимно като LBQ657) и ~13% от валсартан и неговите метаболити се екскретират в урината; 37-48% от сакубитрил (предимно като LBQ657) и 86% от валсартан и неговите метаболити се екскретират във фецеса.

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан се елиминират от плазмата със средно време на полуелиминиране ($T_{1/2}$) съответно приблизително 1,43 часа, 11,48 часа и 9,90 часа.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на сакубитрил, LBQ657 и валсартан е приблизително линейна в рамките на дозовия интервал на сакубитрил/валсартан 24 mg сакубитрил/26 mg валсартан до 97 mg сакубитрил/103 mg валсартан.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Наблюдавана е корелация между бъбречната функция и системната експозиция на LBQ657 при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане. Експозицията на LBQ657 при пациенти с умерена степен ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и тежка степен на бъбречно увреждане ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е 1,4 пъти и 2,2 пъти по-висока спрямо тази при пациентите с лека степен на бъбречно увреждане ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$

eGFR <90 ml/min/1,73 m²), най-голямата група пациенти, включени в PARADIGM-HF. Експозицията на валсартан е подобна при пациентите с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане спрямо пациентите с лека степен на бъбречно увреждане. Не са провеждани проучвания при пациенти на диализа. Независимо от това, тъй като LBQ657 и валсартан се свързват във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно да се отстраняват ефективно при диализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане експозицията на сакубитрил се повишава съответно с 1,5 и 3,4 пъти, на LBQ657 се повишава съответно с 1,5 и 1,9 пъти, а на валсартан се повишава съответно с 1,2 и 2,1 пъти, спрямо тази при здрави доброволци. При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане експозицията на свободния LBQ657 е повишена съответно 1,47 и 3,08 пъти, а експозицията на свободния валсартан е повишена съответно 1,09 пъти и 2,20 пъти спрямо здрави доброволци. Сакубитрил/валсартан не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ефекти на пола

Фармакокинетиката на сакубитрил/валсартан (сакубитрил, LBQ657 и валсартан) е подобна при пациентите от мъжки и женски пол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни (включително проучванията със съставките сакубитрил и валсартан и/или сакубитрил/валсартан) не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и фертилитет.

Фертилитет, размножаване и развитие

Лечението със сакубитрил/валсартан по време на органогенезата води до повишена ембриофетална смъртност при плъхове при дози ≥ 49 mg сакубитрил/51 mg валсартан/kg/ден ($\leq 0,72$ пъти максималната препоръчителна доза при хора [MRHD] въз основа на AUC) и при зайци при дози $\geq 4,9$ mg сакубитрил/5,1 mg валсартан/kg/ден (2 пъти и 0,03 пъти MRHD въз основа на AUC съответно на валсартан и LBQ657). Тератогенен е въз основа на наличието на ниска честота на фетална хидроцефалия, свързана с токсични за майката дози, наблюдавана при зайци, при прилагане на сакубитрил/валсартан с доза $\geq 4,9$ mg сакубитрил/5,1 mg валсартан/kg/ден. Наблюдавани са сърдечносъдови аномалии (предимно кардиомегалия) при фетуси на зайци, при доза, при която не се наблюдава токсичност за майката (1,46 mg сакубитрил/1,54 mg валсартан/kg/ден). Наблюдава се леко повишаване на честотата на две фетални скелетни вариации (деформирани примордиални стернални сегменти, двустранна осификация на примордиалните стернални сегменти) при зайци, при които се прилага сакубитрил/валсартан с доза 4,9 mg сакубитрил/5,1 mg валсартан/kg/ден. Нежеланите ембриофетални ефекти на сакубитрил/валсартан са свързани с ангиотензин рецепторното антагонистично действие (вж. точка 4.6).

Третирането със сакубитрил по време на органогенезата води до ембриофетален леталитет и ембриофетална токсичност (понижена фетална телесна маса и скелетни малформации) при зайци, при дози, свързани с токсичност за майката (500 mg/kg/ден; 5,7 пъти MRHD въз основа на AUC на LBQ657). Наблюдава се леко цялостно забавяне в осификацията при дози > 50 mg/kg/ден. Тази находка не се счита за нежелана. Липсват данни за наблюдавана ембриофетална токсичност или тератогенност при плъхове, третирани със сакубитрил. Ембриофеталното ниво без наблюдаван нежелан ефект (no-observed adverse effect level - NOAEL) при сакубитрил е поне 750 mg/kg/ден при плъхове и 200 mg/kg/ден при зайци (2,2 пъти MRHD въз основа на AUC на LBQ657).

Проучвания за пре- и постнаталното развитие при плъхове, проведени със сакубитрил с високи дози до 750 mg/kg/ден (2,2 пъти MRHD въз основа на AUC) и валсартан при дози до 600 mg/kg/ден (0,86 пъти MRHD въз основа на AUC) показват, че третирането със сакубитрил/валсартан по време на органогенезата, бременността и в периода на лактация може да окаже влияние върху развитието и преживяемостта на малките.

Други предклинични находки

Сакубитрил/валсартан

Ефектите на сакубитрил/валсартан върху концентрацията на амилоид- β в цереброспиналната течност и мозъчната тъкан са оценени при млади (2-4-годишни) дългоопашати макаци, третирани със сакубитрил/валсартан (24 mg сакубитрил/26 mg валсартан/kg/ден) в продължение на две седмици. В това проучване клирънсът на А β от цереброспиналната течност при дългоопашати макаци е намален, повишавайки нивата на А β 1-40, 1-42 и 1-38 в цереброспиналната течност; няма съответстващо повишаване на нивата на А β в мозъка. В двуседмично проучване при хора, със здрави доброволци, не се наблюдава повишаване на А β 1-40 и 1-42 в цереброспиналната течност (вж. точка 5.1). Освен това, в токсикологично проучване при дългоопашати макаци, третирани със сакубитрил/валсартан с доза 146 mg сакубитрил/154 mg валсартан/kg/ден в продължение на 39 седмици, няма данни за наличие на амилоидни плаки в мозъка. Съдържанието на амилоид не е измерено количествено в това проучване.

Сакубитрил

При ювенилни плъхове, третирани със сакубитрил (7 до 70 постнатален ден), се наблюдава намаляване на свързаното с възрастта натрупване на костна маса и удължаване на костите при експозиция приблизително 2 пъти AUC на активния метаболит на сакубитрил LBQ657, въз основа на клиничната доза сакубитрил/валсартан при педиатрични пациенти 3,1 mg/kg два пъти дневно. Механизмът на тези находки при ювенилни плъхове и съответно значението за педиатричната популация при хора, не са известни. Проучване при възрастни плъхове показва само минимален преходен инхибиторен ефект върху костната минерална плътност, но не и върху другите параметри, свързани с растежа на костите, което предполага липса на значим ефект на сакубитрил върху костите при популацията на възрастните пациенти при нормални условия. Независимо от това, не може да се изключи слабо преходно влияние на сакубитрил при ранните стадии на оздравяване на фрактурите при възрастни. Клиничните данни при педиатрични пациенти (проучване PANORAMA-HF) не дават доказателство, че сакубитрил/валсартан оказва влияние върху телесното тегло, ръста, обиколката на главата и честотата на фрактурите. В проучването не е измервана костната плътност. Дългосрочните данни при педиатрични пациенти (PANORAMA-HF OLE) не показват доказателства за нежелани ефекти на сакубитрил/валсартан върху растежа (на костите) или честотата на фрактурите.

Валсартан

При ювенилни плъхове, третирани с валсартан (7 до 70 постнатален ден) с ниски дози от 1 mg/kg/ден водят до трайни, необратими бъбречни промени, включващи тубулна нефропатия (понякога съпроводена от тубулна епителна некроза) и дилатация на легенчето. Тези бъбречни промени представляват очакван агравиран фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим и ангиотензин II тип 1 блокерите; подобни ефекти се наблюдават, ако плъховете са третирани през първите 13 дни от живота. Този период съпада с 36 гестационни седмици при хора, като в отделни случаи може да бъде удължен до 44 седмици след зачеването при хора. Функционалното бъбречно съзряване е непрекъснат процес през първата година от живота при хората. Следователно не може да се изключи клинично значение при педиатрични пациенти на възраст под 1 година, въпреки че предклиничните данни не показват съображения, свързани с безопасността, при педиатрични пациенти на възраст над 1 година.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на гранулата

Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Талк

Филмово покритие

Основен бутилметакрилатен съполимер
Талк
Стеаринова киселина
Натриев лаурилсулфат

Състав на капсулата

Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)

Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

Печатно мастило

Шеллак
Пропиленгликол
Железен оксид, червен (E172)
Амоняк, концентриран разтвор
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PA/Al/PVC блистери

Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне

Вид опаковка: 60 капсули

Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне

Вид опаковка: 60 капсули

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Употреба при педиатричната популация

Пациентите и хората, полагащи грижи за тях, трябва да получат указания да отворят капсулата(ите) внимателно, за да избегнат разпиляване или разпръскване на съдържанието на капсулата във въздуха. Препоръчва се капсулата да се държи изправена с цветното капаче отгоре и да се издърпа капачето от тялото на капсулата.

Съдържанието на капсулата трябва да се поръси върху 1 до 2 чаени лъжички мека храна в малък съд.

Храната, съдържаща гранулитите, трябва да се консумира незабавно.

Празните капсули трябва веднага да се изхвърлят.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне

EU/1/15/1058/024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2015 г.

Дата на последно подновяване: 25 юни 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Филмирани таблетки

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

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

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

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

Гранули в капсули за отваряне

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 24 mg/26 mg таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил и 25,7 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/001	28 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/008	14 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/009	20 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/010	56 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/018	196 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки, съкратената форма се приема, ако е необходимо по технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 24 mg/26 mg таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил и 25,7 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/017 196 филмирани таблетки (7 опаковки по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки, съкратената форма се приема, ако е необходимо по технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 24 mg/26 mg таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил и 25,7 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/017 196 филмирани таблетки (7 опаковки по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки, съкратената форма се приема, ако е необходимо по технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 24 mg/26 mg таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 49 mg/51 mg таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил и 51,4 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/002	28 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/003	56 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/011	14 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/012	20 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/019	168 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/020	196 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки, съкратената форма се приема, ако е необходимо по технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 49 mg/51 mg таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил и 51,4 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) филмирани таблетки
Групова опаковка: 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/004	168 филмирани таблетки (3 опаковки по 56)
EU/1/15/1058/013	196 филмирани таблетки (7 опаковки по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки, съкратената форма се приема, ако е необходимо по технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 49 mg/51 mg таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил и 51,4 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.
56 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/004	168 филмирани таблетки (3 опаковки по 56)
EU/1/15/1058/013	196 филмирани таблетки (7 опаковки по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки, съкратената форма се приема, ако е необходимо по технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 49 mg/51 mg таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 97 mg/103 mg таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил и 102,8 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/005	28 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/006	56 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/014	14 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/015	20 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/021	168 филмирани таблетки
EU/1/15/1058/022	196 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки, съкратената форма се приема, ако е необходимо по технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 97 mg/103 mg таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил и 102,8 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) филмирани таблетки
Групова опаковка: 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/007	168 филмирани таблетки (3 опаковки по 56)
EU/1/15/1058/016	196 филмирани таблетки (7 опаковки по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки, съкратената форма се приема, ако е необходимо по технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 97 mg/103 mg таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил и 102,8 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.
56 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/007	168 филмирани таблетки (3 опаковки по 56)
EU/1/15/1058/016	196 филмирани таблетки (7 опаковки по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки, съкратената форма се приема, ако е необходимо по технически причини

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 97 mg/103 mg таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 4 гранули, еквивалентни на 6,1 mg сакубитрил и 6,4 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в капсули за отваряне

60 капсули, всяка от които съдържа 4 гранули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Отворете капсулата и поръсете гранулите върху храна.
Не поглъщайте капсулите.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/023 60 капсули, всяка от които съдържа 4 гранули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Entresto 6 mg/6 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсула
сакубитрил/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не поглъщайте капсулите.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 10 гранули, еквивалентни на 15,18 mg сакубитрил и 16,07 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в капсули за отваряне

60 капсули, всяка от които съдържа 10 гранули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Отворете капсулата и поръсете гранулите върху храна.
Не поглъщайте капсулите.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1058/024 60 капсули, всяка от които съдържа 10 гранули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Entresto 15 mg/16 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсула
сакубитрил/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не поглъщайте капсулите.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки
Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки
Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан (sacubitril/valsartan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Entresto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Entresto
3. Как да приемате Entresto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Entresto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Entresto и за какво се използва

Entresto е лекарство за сърце, съдържащо ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор. То доставя две активни вещества сакубитрил и валсартан.

Entresto се използва за лечение на определен вид хронична сърдечна недостатъчност при възрастни, деца и юноши (на възраст на и над една година).

Този вид сърдечна недостатъчност възниква, когато сърцето е слабо и не може да изпомпва достатъчно кръв към белите дробове и другите части на тялото. Най-честите симптоми на сърдечна недостатъчност са задух, умора, отпадналост и отоци на глезените.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Entresto

Не приемайте Entresto:

- ако сте алергични към сакубитрил, валсартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате друг вид лекарство, наречено инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) (например еналаприл, лизиноприл или рамиприл), които се използват за лечение на високо кръвно налягане или сърдечна недостатъчност. Ако приемате АСЕ инхибитор, изчакайте 36 часа след като сте приели последната доза, преди да започнете да приемате Entresto (вижте „Други лекарства и Entresto“);
- ако Вие някога сте имали реакция, наречена ангиоедем (бързо подуване под кожата в области като лице, гърло, ръце и крака, което може да е животозастрашаващо, ако отокът на гърлото блокира въздухоносните пътища), докато сте приемали АСЕ инхибитор или ангиотензин рецепторен блокер (АРБ) (като валсартан, телмисартан или ирбесартан);
- ако имате анамнеза за ангиоедем, който е наследствен или е с неизвестен произход (идиопатичен);

- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен (вижте „Други лекарства и Entresto“);
- ако имате тежко чернодробно заболяване;
- ако сте бременна след 3-ия месец (вижте „Бременност и кърмене“).

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас, не приемайте Entresto и говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете или докато приемате Entresto:

- ако провеждате лечение с ангиотензин рецепторен блокер (АРБ) или алискирен (вижте „Не приемайте Entresto“).
- ако някога сте имали ангиоедем (вижте „Не приемайте Entresto“ и точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на Entresto. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството Entresto самостоятелно.
- ако имате ниско кръвно налягане или ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане (например лекарство, което увеличава отделянето на урина (диуретик)), или ако имате повръщане или диария, особено ако сте на възраст на и над 65 години, или ако имате бъбречно заболяване и ниско кръвно налягане.
- ако имате бъбречно заболяване.
- ако страдате от дехидратация.
- ако бъбречната Ви артерия е стеснена.
- ако имате чернодробно заболяване.
- ако получите халюцинации, параноя или промени в режима на съня, докато приемате Entresto.
- ако имате хиперкалиемия (високи нива на калий в кръвта).
- ако страдате от сърдечна недостатъчност, класифицирана като клас IV по NYHA (невъзможност за каквато и да е физическа активност без да изпитате дискомфорт и може да имате симптоми дори и при покой).

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Entresto.

Вашият лекар може редовно да проверява нивото на калий и натрий в кръвта Ви по време на лечението с Entresto. Освен това Вашият лекар може да провери кръвното Ви налягане при започване на лечението и когато повишава дозата.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 1 година, тъй като не е проучвано в тази възрастова група. При деца на и над една година с телесно тегло под 40 kg, това лекарство ще се прилага като гранули (вместо таблетки).

Други лекарства и Entresto

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да е необходимо да промените дозата, да предприемете други предпазни мерки или дори да спрете приема на едното лекарство. Това е особено важно за следните лекарства:

- АСЕ инхибитори. Не приемайте Entresto с АСЕ инхибитори. Ако приемате АСЕ инхибитор, изчакайте 36 часа след приема на последната доза на АСЕ инхибитора, преди да започнете да приемате Entresto (вижте „Не приемайте Entresto“). Ако спрете приема на Entresto, изчакайте 36 часа след приема на последната доза Entresto, преди да започнете приема на АСЕ инхибитор.

- други лекарства, които се използват за лечение на сърдечна недостатъчност или понижаване на кръвното налягане, като например ангиотензин рецепторен блокер или алискирен (вижте „Не приемайте Entresto“).
- някои лекарства, наречени статини, които се използват за понижаване на нивото на високия холестерол (например аторвастатин).
- силденафил, тадалафил, варденафил или аванафил, лекарства, които се използват за лечение на еректилна дисфункция или белодробна хипертония.
- лекарства, които повишават нивото на калий в кръвта. Това включва калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин.
- болкоуспокояващи, наречени нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (Cox-2 инхибитори). Ако приемате някое от лекарствата, изброени по-горе, Вашият лекар може да поиска да провери бъбречната Ви функция при започване или коригиране на лечението (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- литий, лекарство, което се използва за лечение на някои видове психични заболявания.
- фуросемид, лекарство, което принадлежи към група лекарства, известни като диуретици, които се използват да повишат количеството на отделената урина.
- нитроглицерин, лекарство, което се използва за лечение на гръдна болка.
- някои видове антибиотици (групата на рифамицините), циклоспорин (използва се за предотвратяване на отхвърляне на трансплантирани органи) или противовирусни средства, като ритонавир (използва се за лечение на ХИВ/СПИН).
- метформин, лекарство, което се използва за лечение на диабет.

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Entresto.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на това лекарство преди да забременеете или възможно най-скоро след като разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо Entresto.

Това лекарство не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема след 3-ия месец на бременността, тъй като може да предизвика сериозно увреждане на плода, ако се приема след третия месец на бременността.

Кърмене

Entresto не се препоръчва при майки, които кърмят. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Преди да шофирате, използвате инструменти или работите с машини, или извършвате други дейности, които изискват концентрация, уверете се, че сте наясно как Ви влияе Entresto. Ако се чувствате замаяни или много уморени по време на приема на това лекарство, не шофирайте, не карайте колело и не използвайте инструменти или машини.

Entresto съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 97 mg/103 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Entresto

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни

Обичайно ще започнете с прием на една таблетка 24 mg/26 mg или 49 mg/51 mg два пъти дневно (една таблетка сутрин и една таблетка вечер). Вашият лекар ще реши каква точно ще е Вашата начална доза въз основа на лекарствата, които сте приемали преди това и според Вашето кръвно налягане. След това Вашият лекар ще коригира дозата Ви на всеки 2-4 седмици в зависимост от това как се повлиявате от лечението, докато не се установи най-подходящата за Вас доза.

Обичайната препоръчителна целева доза е 97 mg/103 mg два пъти дневно (една таблетка сутрин и една таблетка вечер).

Деца и юноши (на възраст на и над една година)

Вашият лекар (или лекарят на Вашето дете) ще определи началната доза въз основа на телесното тегло и други фактори, включително предходно приемани лекарства. Лекарят ще коригира дозата на всеки 2-4 седмици, докато установи най-подходящата доза.

Entresto трябва да се приема два пъти дневно (една таблетка сутрин и една таблетка вечер).

Entresto филмирани таблетки не са предназначени за употреба при деца, които тежат по-малко от 40 kg. За тези пациенти се предлагат Entresto гранули.

Пациентите, приемащи Entresto, могат да получат ниско кръвно налягане (замаяност, световъртеж), високо ниво на калий в кръвта (което ще бъде установено при кръвните изследвания, назначени от Вашия лекар) или намалена бъбречна функция. Ако това се случи, е възможно Вашият лекар да намали дозата на другите лекарства, които приемате, временно да намали дозата на Entresto или изцяло да спре лечението с Entresto.

Гълтайте таблетките с чаша вода. Можете да приемате Entresto със или без храна. Не се препоръчва разделяне или разтрошаване на таблетките.

Ако сте приели повече от необходимата доза Entresto

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Entresto или ако някой друг е приел Вашите таблетки, се свържете незабавно с Вашия лекар. Ако имате силна замаяност и/или прималяване, информирайте Вашия лекар колкото е възможно по-бързо и легнете.

Ако сте пропуснали да приемете Entresto

Препоръчително е да приемате Вашето лекарство по едно и също време всеки ден. Ако сте пропуснали да приемете една доза, просто трябва да приемете следващата в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Entresto

Спирането на лечението с Entresto може да влоши Вашето състояние. Не спирайте приема на лекарството, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

- Спрете приема на Entresto и потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми: оток на лицето, устните, езика и/или гърлото, които могат да предизвикат затруднено дишане или преглъщане. Това може да са признаци на ангиоедем (нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 100 души).

Други възможни нежелани реакции:

Ако някоя от описаните по-долу нежелани реакции стане сериозна, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниско кръвно налягане, което може да причини симптоми като замаяност и световъртеж (хипотония)
- високо ниво на калий в кръвта, установено при кръвно изследване (хиперкалиемия)
- намалена бъбречна функция (бъбречно увреждане)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- кашлица
- замаяност
- диария
- понижен брой на червените кръвни клетки, установен при изследване на кръвта (анемия)
- умора (изтощение)
- (остра) невъзможност на бъбреците да функционират правилно (бъбречна недостатъчност)
- ниско ниво на калий в кръвта, установено при кръвно изследване (хипокалиемия)
- главоболие
- примаяване (синкоп)
- слабост (астения)
- гадене
- ниско кръвно налягане (замаяност, световъртеж) при изправяне от седнало или легнало положение
- гастрит (коремна болка, гадене)
- световъртеж (вертиго)
- ниско ниво на кръвната захар, установено при изследване на кръвта (хипогликемия)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- алергична реакция с обрив и сърбеж (свръхчувствителност)
- замаяност при изправяне от седнало положение (постурално замаяване)
- ниско ниво на натрий в кръвта, установено при изследване на кръвта (хипонатриемия)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- виждане, чуване или усещане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- промени в режима на съня (нарушение на съня)

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- параноя
- интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- внезапни, неволеви мускулни потрепвания (миоклонус)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Entresto

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или показва признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Entresto

- Активни вещества: сакубитрил и валсартан.
 - Всяка 24 mg/26 mg филмирана таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил и 25,7 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).
 - Всяка 49 mg/51 mg филмирана таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил и 51,4 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).
 - Всяка 97 mg/103 mg филмирана таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил и 102,8 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).
- Други съставки в ядрото на таблетката: микрокристална целулоза, частично заместена хидроксипропилцелулоза, кросповидон, магнезиев стеарат, талк и колоиден безводен силициев диоксид (вижте в края на точка 2 „Entresto съдържа натрий“).
- Обвивката на таблетките от 24 mg/26 mg и 97 mg/103 mg съдържа хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол (4000), талк, червен железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172).
- Обвивката на таблетката от 49 mg/51 mg съдържа хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол (4000), талк, червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Entresto и какво съдържа опаковката

Entresto 24 mg/26 mg филмирани таблетки са бледовиолетови, овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “LZ” от другата страна. Приблизителни размери на таблетката 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg филмирани таблетки са бледожълти, овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “L1” от другата страна. Приблизителни размери на таблетката 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg филмирани таблетки са светлорозови, овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “L11” от другата страна. Приблизителни размери на таблетката 15,1 mm x 6,0 mm.

Таблетките се предлагат в опаковки, съдържащи 14, 20, 28, 56, 168 или 196 таблетки и в групови опаковки, включващи 7 опаковки, всяка съдържаща 28 таблетки. Таблетките 49 mg/51 mg и 97 mg/103 mg се предлагат също и в групови опаковки, включващи 3 опаковки, всяка съдържаща 56 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

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

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDA
Trimlini 2D
Lendava 9220
Словения

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Тел: +420 225 775 111

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне сакубитрил/валсартан (sacubitril/valsartan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие (или Вашето дете) да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас (или на Вашето дете). Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако Вие (или Вашето дете) получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Entresto и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие (или Вашето дете) да приемете Entresto
3. Как да приемате Entresto
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Entresto
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Entresto и за какво се използва

Entresto е лекарство за сърце, съдържащо ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор. То доставя две активни вещества сакубитрил и валсартан.

Entresto се използва за лечение на определен вид хронична сърдечна недостатъчност при деца и юноши (на възраст на и над една година).

Този вид сърдечна недостатъчност възниква, когато сърцето е слабо и не може да изпомпва достатъчно кръв към белите дробове и другите части на тялото. Най-честите симптоми на сърдечна недостатъчност са задух, умора, отпадналост и отоци на глезените.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие (или Вашето дете) да приемете Entresto

Не приемайте Entresto:

- ако Вие (или Вашето дете) сте алергични към сакубитрил, валсартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако Вие (или Вашето дете) приемате друг вид лекарство, наречено инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) (например еналаприл, лизиноприл или рамиприл), които се използват за лечение на високо кръвно налягане или сърдечна недостатъчност. Ако приемате АСЕ инхибитор, изчакайте 36 часа след като сте приели последната доза, преди да започнете да приемате Entresto (вижте „Други лекарства и Entresto“);
- ако Вие (или Вашето дете) някога сте имали реакция, наречена ангиоедем (бързо подуване под кожата в области като лице, гърло, ръце и крака, което може да е животозастрашаващо, ако отокът на гърлото блокира въздухоносните пътища), докато сте приемали АСЕ инхибитор или ангиотензин рецепторен блокер (АРБ) (като валсартан, телмисартан или ирбесартан);

- ако Вие (или Вашето дете) имате анамнеза за ангиоедем, който е наследствен или е с неизвестен произход (идиопатичен).
- ако Вие (или Вашето дете) имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен (вижте „Други лекарства и Entresto“);
- ако Вие (или Вашето дете) имате тежко чернодробно заболяване;
- ако Вие (или Вашето дете) сте бременна след 3-ия месец (вижте „Бременност и кърмене“).

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас, не приемайте Entresto и говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете или докато приемате Entresto:

- ако Вие (или Вашето дете) провеждате лечение с ангиотензин рецепторен блокер (АРБ) или алискирен (вижте „Не приемайте Entresto“).
- ако Вие (или Вашето дете) някога сте имали ангиоедем (вижте „Не приемайте Entresto“ и точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на Entresto. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството Entresto самостоятелно.
- ако Вие (или Вашето дете) имате ниско кръвно налягане или ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане (например лекарство, което увеличава отделянето на урина (диуретик)), или ако имате повръщане или диария, особено ако сте на възраст на и над 65 години, или ако имате бъбречно заболяване и ниско кръвно налягане.
- ако Вие (или Вашето дете) имате бъбречно заболяване.
- ако Вие (или Вашето дете) страдате от дехидратация.
- ако Вашата (или на Вашето дете) бъбречна артерия е стеснена.
- ако Вие (или Вашето дете) имате чернодробно заболяване.
- ако Вие (или Вашето дете) получите халюцинации, параноя или промени в режима на съня, докато приемате Entresto.
- ако Вие (или Вашето дете) имате хиперкалиемия (високи нива на калий в кръвта).
- ако Вие (или Вашето дете) страдате от сърдечна недостатъчност, класифицирана като клас IV по NYHA (невъзможност за каквато и да е физическа активност без да изпитате дискомфорт и може да имате симптоми дори и при покой).

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Entresto.

Вашият лекар може редовно да проверява нивото на калий и натрий в кръвта Ви по време на лечението с Entresto. Освен това Вашият лекар може да провери кръвното Ви налягане при започване на лечението и когато повишава дозата.

Деца (на възраст под една година)

Употребата при деца на възраст под една година не се препоръчва. Наличен е ограничен опит за употребата при деца в тази възрастова група. Entresto филмирани таблетки са налични за деца, които са с телесно тегло над 40 kg.

Други лекарства и Entresto

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вие (или Вашето дете) приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да е необходимо да промените дозата, да предприемете други предпазни мерки или дори да спрете приема на едното лекарство. Това е особено важно за следните лекарства:

- АСЕ инхибитори. Не приемайте Entresto с АСЕ инхибитори. Ако приемате АСЕ инхибитор, изчакайте 36 часа след приема на последната доза на АСЕ инхибитора, преди да започнете да приемате Entresto (вижте „Не приемайте Entresto“). Ако спрете приема на Entresto, изчакайте 36 часа след приема на последната доза Entresto, преди да започнете приема на АСЕ инхибитор.
- други лекарства, които се използват за лечение на сърдечна недостатъчност или понижаване на кръвното налягане, като например ангиотензин рецепторен блокер или алискирен (вижте „Не приемайте Entresto“).
- някои лекарства, наречени статини, които се използват за понижаване на нивото на високия холестерол (например аторвастатин).
- силденафил, тадалафил, варденафил или аванафил, лекарства, които се използват за лечение на еректилна дисфункция или белодробна хипертония.
- лекарства, които повишават нивото на калий в кръвта. Това включва калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин.
- болкоуспокояващи, наречени нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (Cox-2 инхибитори). Ако приемате някое от лекарствата, изброени по-горе, Вашият лекар може да поиска да провери бъбречната Ви функция при започване или коригиране на лечението (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- литий, лекарство, което се използва за лечение на някои видове психични заболявания.
- фуросемид, лекарство, което принадлежи към група лекарства, известни като диуретици, които се използват да повишат количеството на отделената урина.
- нитроглицерин, лекарство, което се използва за лечение на гръдна болка.
- някои видове антибиотици (групата на рифамицините), циклоспорин (използва се за предотвратяване на отхвърляне на трансплантирани органи) или противовирусни средства, като ритонавир (използва се за лечение на ХИВ/СПИН).
- метформин, лекарство, което се използва за лечение на диабет.

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Entresto.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че Вие (или Вашето дете) сте бременна (или може да забременеете). Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на това лекарство преди да забременеете или възможно най-скоро след като разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо Entresto.

Това лекарство не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема след 3-ия месец на бременността, тъй като може да предизвика сериозно увреждане на плода, ако се приема след третия месец на бременността.

Кърмене

Entresto не се препоръчва при майки, които кърмят. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Преди да шофирате, използвате инструменти или работите с машини, или извършвате други дейности, които изискват концентрация, уверете се, че сте наясно как Ви влияе Entresto. Ако се чувствате замаяни или много уморени по време на приема на това лекарство, не шофирайте, не карайте колело и не използвайте инструменти или машини.

Entresto съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 97 mg/103 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Entresto

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар (или лекарят на Вашето дете) ще определи началната доза въз основа на телесното тегло и други фактори, включително предходно приемани лекарства. Лекарят ще коригира дозата на всеки 2-4 седмици, докато установи най-подходящата доза.

Entresto трябва да се приема два пъти дневно (веднъж сутрин и веднъж вечер).

Вижте указанията за употреба относно това как да пригответе и приемате Entresto гранули.

Пациентите, приемащи Entresto, могат да получат ниско кръвно налягане (замаяност, световъртеж), високо ниво на калий в кръвта (което ще бъде установено при кръвните изследвания, назначени от Вашия лекар) или намалена бъбречна функция. Ако това се случи, е възможно Вашият лекар да намали дозата на другите лекарства, които Ви е (или Вашето дете) приемате, временно да намали дозата на Entresto или изцяло да спре лечението с Entresto.

Ако сте приели повече от необходимата доза Entresto

Ако Ви е (или Вашето дете) случайно сте приели прекалено много гранули Entresto или ако някой друг е приел Вашите гранули, се свържете незабавно с Вашия лекар. Ако Ви е (или Вашето дете) имате силна замаяност и/или прималяване, информирайте Вашия лекар колкото е възможно по-бързо и легнете.

Ако Ви е (или Вашето дете) сте пропуснали да приемете Entresto

Препоръчително е да приемате Вашето лекарство по едно и също време всеки ден. Ако Ви е (или Вашето дете) сте пропуснали да приемете една доза, просто трябва да приемете следващата в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако Ви е (или Вашето дете) сте спрели приема на Entresto

Спирането на лечението с Entresto може да влоши Вашето състояние. Не спирайте приема на лекарството, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

- Спрете приема на Entresto и потърсете незабавно медицинска помощ, ако Вие (или Вашето дете) забележите някой от следните симптоми: оток на лицето, устните, езика и/или гърлото, които могат да предизвикат затруднено дишане или преглъщане. Това може да са признаци на ангиоедем (нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 100 души).

Други възможни нежелани реакции:

Ако някоя от описаните по-долу нежелани реакции стане сериозна, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниско кръвно налягане, което може да причини симптоми като замаяност и световъртеж (хипотония)
- високо ниво на калий в кръвта, установено при кръвно изследване (хиперкалиемия)
- намалена бъбречна функция (бъбречно увреждане)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- кашлица
- замаяност
- диария
- понижен брой на червените кръвни клетки, установен при изследване на кръвта (анемия)
- умора (изтощение)
- (остра) невъзможност на бъбреците да функционират правилно (бъбречна недостатъчност)
- ниско ниво на калий в кръвта, установено при кръвно изследване (хипокалиемия)
- главоболие
- примаяване (синкоп)
- слабост (астения)
- гадене
- ниско кръвно налягане (замаяност, световъртеж) при изправяне от седнало или легнало положение
- гастрит (коремна болка, гадене)
- световъртеж (вертиго)
- ниско ниво на кръвната захар, установено при изследване на кръвта (хипогликемия)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- алергична реакция с обрив и сърбеж (свръхчувствителност)
- замаяност при изправяне от седнало положение (постурално замаяване)
- ниско ниво на натрий в кръвта, установено при изследване на кръвта (хипонатриемия)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- виждане, чуване или усещане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- промени в режима на съня (нарушение на съня)

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- параноя
- интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- внезапни, неволеви мускулни потрепвания (миоклонус)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие (или Вашето дете) получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Entresto

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или показва признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Entresto

- Активни вещества: сакубитрил и валсартан.
 - Всяка капсула Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне (гранули в капсула) съдържа четири гранули, еквивалентни на 6,1 mg сакубитрил и 6,4 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).
 - Всяка капсула Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне (гранули в капсула) съдържа десет гранули, еквивалентни на 15,18 mg сакубитрил и 16,07 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).
- Други съставки на гранулите: микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид и талк.
- Съставките на филмовото покритие са основен бутилметакрилатен съполимер, талк, стеаринова киселина и натриев лаурилсулфат (вижте в края на точка 2 „Entresto съдържа натрий“).
- Съставките на капсулата са хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид (жълт) (E172) (само при Entresto 15 mg/16 mg) и печатно мастило.
 - Съставките на печатното мастило са шеллак, пропиленгликол, железен оксид (червен) (E172), концентриран разтвор на амоняк и калиев хидроксид.

Как изглежда Entresto и какво съдържа опаковката

Entresto 6 mg/6 mg гранули са бели до бледожълти на цвят, кръгли по форма, приблизително 2 mm в диаметър и се доставят в капсула. Капсулата се състои от бяло капаче с надпис “04” в червен цвят и прозрачно тяло с надпис “NVR” в червен цвят. Върху капачето и върху тялото е отпечатана стрелка.

Entresto 15 mg/16 mg гранули са бели до бледожълти на цвят, кръгли по форма, приблизително 2 mm в диаметър и се доставят в капсула. Капсулата се състои от жълто капаче с надпис “10” в червен цвят и прозрачно тяло с надпис “NVR” в червен цвят. Върху капачето и върху тялото е отпечатана стрелка.

Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне и Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне се предлагат в опаковки, съдържащи 60 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба на Entresto 6 mg/6 mg гранули в капсули за отваряне и на Entresto 15 mg/16 mg гранули в капсули за отваряне

За да се гарантира правилната употреба на Entresto гранули за Вашето дете, е важно да следвате тези указания. Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще Ви покажат как да правите това. Попитайте някой от тях, ако имате въпроси.

Entresto гранули са поставени в капсули и се предлагат в две разновидности с различни количества на активните вещества: 6 mg/6 mg гранули и 15 mg/16 mg гранули. Капсулите са опаковани в блистери. Може да получите едната или и двете разновидности с различни количества на активните вещества, в зависимост от необходимата доза за Вашето дете.

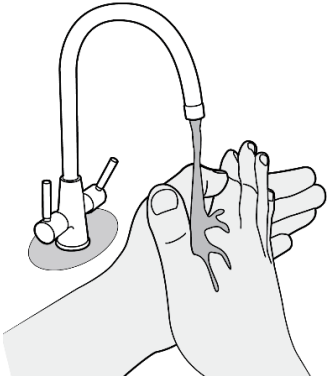
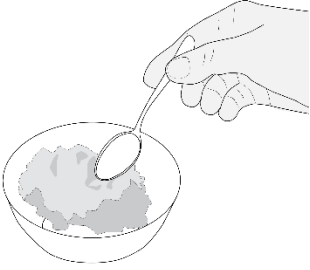
Можете да направите разлика между двете разновидности с различни количества на активните вещества по цвета на капачето на капсулата и означението върху него.

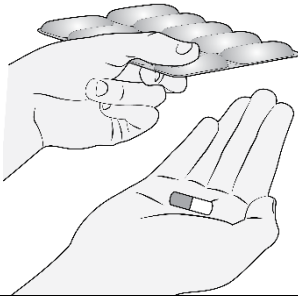
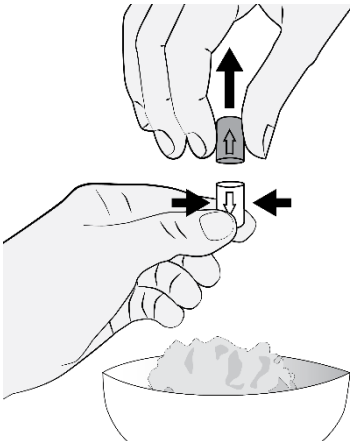
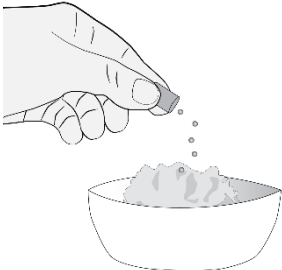

- Капсулата, съдържаща гранулите 6 mg/6 mg, има бяло капаче с номер 04, отпечатан върху него.
- Капсулата, съдържаща гранулите 15 mg/16 mg, има жълто капаче с номер 10, отпечатан върху него.

Капсулите, съдържащи Entresto гранули, трябва да се отворят преди употреба.

НЕ поглъщайте цялата капсула. НЕ поглъщайте празните капсули.

Ако използвате и двете разновидности Entresto гранули с различни количества на активните вещества, се уверете, че използвате правилния брой капсули от всяка от разновидностите, според указанията на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Стъпка 1	<ul style="list-style-type: none">• Измийте и подсушете ръцете си	
Стъпка 2	<ul style="list-style-type: none">• Върху чиста равна повърхност поставете следните предмети:<ul style="list-style-type: none">○ Малка купичка, чаша или лъжичка с малко количество мека храна, която детето харесва.○ Блистер(и) с капсулите, съдържащи Entresto гранули.• Уверете се, че разполагате с правилната(ите) разновидност(и) Entresto гранули спрямо количествата на активните вещества.	

Стъпка 3	<ul style="list-style-type: none"> • Натиснете блистера(ите), за да извадите капсулата(ите). 	
Стъпка 4	<p>За да отворите капсулата:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дръжте капсулата изправена (с цветното капаче отгоре), така че гранулите да бъдат на дъното на капсулата. • Дръжте капсулата върху меката храна. • Внимателно стиснете средата на капсулата и издърпайте леко, за да разделите двете части на капсулата. Внимавайте да не разпилеете съдържанието. 	
Стъпка 5	<ul style="list-style-type: none"> • Изсипете всички гранули от капсулата върху храната. • Уверете се, че не сте пропуснали нито една гранула. <p>Повторете стъпки 4 и 5, ако се нуждаете от повече от една капсула, за да достигнете предписаната доза.</p>	
Стъпка 6	<p>Дайте на детето незабавно храната, съдържаща гранулите, като се уверите, че детето ще изяде цялото количество храна.</p> <p>Уверете се, че детето Ви не дъвче гранулите, за да се избегне промяна във вкуса.</p>	
Стъпка 7	Изхвърлете празните капсули.	