

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate  
Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate  
Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

### Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

### Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

### Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, biconvex, de formă ovală, cu margini teșite, de culoare alb-violetă, fără linie mediană, marcat cu „NVR” pe o față și „LZ” pe cealaltă față. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 13,1 mm x 5,2 mm.

### Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, biconvex, de formă ovală, cu margini teșite, de culoare galben pal, fără linie mediană, marcat cu „NVR” pe o față și „L1” pe cealaltă față. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 13,1 mm x 5,2 mm.

### Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, biconvex, de formă ovală, cu margini teșite, de culoare roz pal, fără linie mediană, marcat cu „NVR” pe o față și „L11” pe cealaltă față. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 15,1 mm x 6,0 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Insuficiență cardiacă la adulți

Entresto este indicat la pacienții adulți în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeecție redusă (vezi pct. 5.1).

#### Insuficiență cardiacă la copii și adolescenți

Entresto este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de peste 1 an pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice simptomatice, cu disfuncție sistolică ventriculară stângă (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### Considerații generale

Entresto nu trebuie administrat concomitent cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau cu un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA). Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un inhibitor ECA, administrarea Entresto trebuie începută după trecerea a minimum 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu inhibitorul ECA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Valsartanul din Entresto are o biodisponibilitate mai mare decât valsartanul din alte medicamente de pe piață (vezi pct. 5.2).

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să utilizeze doza următoare, la momentul stabilit.

##### Insuficiență cardiacă la adulți

Doza inițială recomandată de Entresto este de un comprimat de 49 mg/51 mg de două ori pe zi, cu excepția situațiilor prezentate mai jos. Doza trebuie dublată la 2-4 săptămâni, până se ajunge la doza țintă de un comprimat de 97 mg/103 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitatea pacientului (vezi pct. 5.1).

Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [TAS]  $\leq 95$  mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării Entresto (vezi pct. 4.4).

În studiul PARADIGM-HF, Entresto a fost administrat în asociere cu alte tratamente pentru insuficiența cardiacă, în locul unui inhibitor ECA sau al altui BRA (vezi pct. 5.1). Există experiență limitată la pacienții cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau un BRA sau care utilizează doze mici din aceste medicamente. Prin urmare, la acești pacienți, este recomandată o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi și ajustarea treptată a dozei (dublarea la interval de 3-4 săptămâni) (vezi „TITRATION” de la pct. 5.1).

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmatice ale potasiului de  $>5,4$  mmol/l sau cu TAS  $<100$  mmHg (vezi pct. 4.4). Trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi la pacienții cu TAS  $\geq 100 - 110$  mmHg.

### Insuficiență cardiacă la copii și adolescenți

Tabelul 1 prezintă doza recomandată pentru pacienții copii și adolescenți. Doza recomandată trebuie administrată oral, de două ori pe zi. Doza trebuie crescută la intervale de 2-4 săptămâni, în funcție de tolerabilitatea pacientului.

Entresto comprimate filmate nu este adecvat pentru copiii cu greutate corporală sub 40 kg. Entresto granule este disponibil pentru acești pacienți.

**Tabelul 1    Recomandarea de titrare a dozei**

Greutatea corporală a pacientului	A se administra de două ori pe zi			
	Jumătate din doza inițială*	Doza inițială	Doză intermediară	Doza-țintă
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\*Se recomandă jumătate din doza inițială pacienților cărora nu li s-a administrat tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li se administrează doze mici din aceste medicamente, pacienților care au insuficiență renală [rata de filtrare glomerulară estimată [RFGe] <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>] și pacienților care au insuficiență hepatică moderată (vezi populațiile speciale).  
#0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg și 3,1 mg/kg se referă la cantitatea combinată a sacubitril și valsartan și se administrează utilizând granule.

La pacienții cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li se administrează doze mici din aceste medicamente, se recomandă jumătate din doza inițială. La pacienții copii și adolescenți cu o greutate cuprinsă între minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi (administrată sub formă de granule). După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută până la nivelul dozei inițiale standard conform cu titrarea recomandată a dozei din Tabelul 1 și ajustată la fiecare 3-4 săptămâni.

De exemplu, un pacient copil, cu greutatea corporală de 25 kg, căruia nu i s-a administrat anterior un inhibitor ECA, trebuie să înceapă cu administrarea a jumătate din doza inițială standard, care corespunde la 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg), de două ori pe zi, administrată sub formă de granule. După rotunjirea la cel mai apropiat număr de capsule întregi, aceasta corespunde la 2 capsule a 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan, de două ori pe zi.

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică a potasiului >5,3 mmol/l sau cu TAS în percentila <5 corespunzătoare pentru vârsta pacientului. În cazul în care pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (TAS percentila <5 corespunzătoare pentru vârsta pacientului, hipotensiune arterială simptomatică, hiperkaliemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor medicamentelor concomitente, reducerea temporară a dozei sau întreruperea tratamentului cu Entresto (vezi pct. 4.4).

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

Doza trebuie să aibă în vedere funcția renală a pacientului vârstnic.

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>) 60-90 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>).

Trebuie avută în vedere administrarea a jumătate din doza inițială la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG<sub>e</sub> 30-60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>). Deoarece există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> <30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 5.1), Entresto trebuie utilizat cu precauție și se recomandă administrarea a jumătate din doza inițială. La pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi (administrată sub formă de granule). După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută urmând titrarea recomandată a dozei la intervale de 2-4 săptămâni.

Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă utilizarea Entresto.

#### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează Entresto la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasele Child-Pugh A).

Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST)/alanin aminotransferazei (ALT) mai mari decât dublul limitei superioare normale. Entresto trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți și doza recomandată este jumătate din doza inițială (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții copii și adolescenți cu greutate corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi (administrată sub formă de granule). După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută urmând titrarea recomandată a dozei la intervale de 2-4 săptămâni.

Entresto este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Entresto la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind administrarea.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Entresto poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă. Nu se recomandă divizarea sau sfărâmarea comprimatelor.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrarea concomitentă cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.4 și 4.5). Entresto nu trebuie administrat la mai puțin de 36 ore de la întreruperea tratamentului cu un inhibitor ECA.
- Antecedente cunoscute de angioedem legate de administrarea anterioară a tratamentului cu un inhibitor ECA sau un BRA (vezi pct. 4.4).
- Angioedem ereditar sau idiopatic (vezi pct. 4.4).
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (RFG<sub>e</sub> <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază (vezi pct. 4.2).
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.6).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

- Administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu un inhibitor ECA este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Administrarea sacubitril/valsartan nu trebuie începută la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze de tratamentului cu un inhibitor ECA. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, tratamentul cu inhibitorul ECA nu trebuie început la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).
- Nu este recomandată administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu inhibitori direcți ai reninei, cum este aliskiren (vezi pct. 4.5). Administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (RFGe <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.3 și 4.5).
- Entresto conține valsartan. Prin urmare, nu trebuie administrat concomitent cu un alt medicament care conține BRA (vezi pct. 4.2 și 4.5).

##### Hipotensiune arterială

Tratamentul trebuie inițiat doar dacă TAS este  $\geq 100$  mmHg pentru pacienți adulți sau în percentila  $\geq 5$  corespunzătoare pentru vârsta pacientului la copii și adolescenți. Pacienții cu TAS sub aceste valori nu au fost studiați (vezi pct. 5.1). În timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.8), au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială simptomatică la pacienții adulți tratați cu sacubitril/valsartan, mai ales la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă, pacienți cu boală renală și pacienți cu TAS scăzută (<112 mmHg). La începerea tratamentului sau în timpul creșterii dozei de sacubitril/valsartan, trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2). Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de diuretice, dozei de antihipertensive administrate concomitent și tratamentul altor cauze ale hipotensiunii (de exemplu, hipovolemie). Este posibilă apariția hipotensiunii arteriale dacă pacientul prezintă depleție de volum, de exemplu, în urma tratamentului cu diuretice, restricției consumului de sare, diareei sau vărsăturilor. Depleția de sodiu și/sau volum trebuie corectată înainte de începerea tratamentului cu sacubitril/valsartan. Cu toate acestea, trebuie evaluată cu atenție o astfel de acțiune de corecție, luându-se în calcul riscul de supraîncărcare de volum.

##### Insuficiență renală

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale. Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată prezintă un risc mai ridicat de apariție a hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2). Există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG estimată <30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), acești pacienți prezentând cel mai crescut risc de apariție a hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă administrarea sacubitril/valsartan.

##### Deteriorarea funcției renale

Administrarea sacubitril/valsartan poate fi asociată cu afectarea funcției renale. Riscul poate crește în continuare din cauza deshidratării sau administrării concomitente de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) (vezi pct. 4.5). Reducerea treptată a dozei trebuie avută în vedere la pacienții care au dezvoltat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a funcției renale.

## Hiperpotasemie

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă concentrațiile plasmaticice ale potasiului sunt  $>5,4$  mmol/l la pacienții adulți și  $>5,3$  mmol/l la pacienții copii și adolescenți. Administrarea sacubitril/valsartan poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a hiperpotasemiei, deși poate apărea și hipopotasemia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorilor potasiului plasmatic, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi (vezi pct. 4.2). Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent sau scăderea temporară sau întreruperea definitivă a administrării. Dacă valorile plasmaticice ale potasiului sunt  $>5,4$  mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

## Angioedem

A fost raportată apariția angioedemului la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan. Dacă apare angioedemul, administrarea sacubitril/valsartan trebuie întreruptă imediat și trebuie asigurate tratament și monitorizare adecvate până la remiterea completă și susținută a semnelor și simptomelor acestuia. Administrarea medicamentului nu trebuie reluată. În cazurile de angioedem confirmat, în care edemul a fost limitat la nivelul feței și buzelor, acesta a fost, în general, rezolvat, fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile în atenuarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. În cazurile în care sunt implicate limba, glota sau laringele, care pot cauza obstrucția căilor respiratorii, trebuie administrat prompt tratament adecvat, de exemplu, soluție cu adrenalină 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) și/sau măsurile necesare pentru asigurarea unor căi aeriene libere.

Nu au fost studiați pacienți cu antecedente de angioedem. Deoarece aceștia pot prezenta un risc mai mare de apariție a angioedemului, se recomandă precauție dacă sacubitril/valsartan este utilizat la acești pacienți. Sacubitril/valsartan este contraindicat la pacienții cu antecedente de angioedem aferent unui tratament anterior cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cu angioedem ereditar sau idiopatic (vezi pct. 4.3).

Pacienții de rasă neagră prezintă susceptibilitate crescută în ceea ce privește apariția angioedemului (vezi pct. 4.8).

## Pacienți cu stenoza arterei renale

Sacubitril/valsartan poate crește ureea sanguină și creatinina plasmatică la pacienții cu stenoză bilaterală sau unilaterală a arterei renale. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu stenoza arterei renale și se recomandă monitorizarea funcției renale.

## Pacienți cu clasă funcțională New York Heart Association (NYHA) IV

Trebuie procedat cu precauție la inițierea administrării sacubitril/valsartan la pacienții cu clasă funcțională NYHA IV din cauza experienței clinice limitate la această grupă de pacienți.

## Peptida natriuretică de tip B (BNP)

BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan deoarece este un substrat al neprilizinei (vezi pct. 5.1).

## Pacienți cu insuficiență hepatică

Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori AST/ALT mai mari decât dublul limitei superioare normale. La acești pacienți, expunerea poate fi crescută și siguranța nu este stabilită. Prin urmare, Entresto trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2). Sacubitril/valsartan este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau coleastăză (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3).

## Tulburări psihice

Evenimentele psihice, precum halucinațiile, paranoia și tulburările de somn, în contextul evenimentelor psihotice, au fost asociate cu administrarea sacubitril/valsartan. Dacă un pacient prezintă astfel de evenimente, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu sacubitril/valsartan.

## Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per de doză 97 mg/103 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni care duc la o contraindicație

#### *Inhibitori ECA*

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu inhibitori ECA este contraindicată deoarece inhibarea concomitentă a neprilizinei (NEP) și ECA poate crește riscul apariției angioedemului. Sacubitril/valsartan nu trebuie administrat la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze din inhibitorul ECA. Tratamentul cu inhibitorul ECA nu trebuie început la mai puțin de 36 ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2 și 4.3).

#### *Aliskiren*

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (RFG<sub>e</sub> <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.3). Nu este recomandată asocierea sacubitril/valsartan cu inhibitori direcți ai reninei, cum este aliskiren (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu aliskiren poate fi asociată cu o frecvență mai ridicată a apariției reacțiilor adverse cum sunt hipotensiune arterială, hiperpotasemie și funcție renală redusă (inclusiv insuficiență renală acută) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Interacțiuni care duc la nerecomandarea utilizării concomitente

Sacubitril/valsartan conține valsartan. Prin urmare, nu trebuie administrat concomitent cu un alt medicament care conține BRA (vezi pct. 4.4).

### Interacțiuni care necesită măsuri de precauție

#### *Substraturi OATP1B1 și OATP1B3, de exemplu, statine*

Datele *in vitro* indicată faptul că sacubitril inhibă transportorii OATP1B1 și OATP1B3. Prin urmare, Entresto poate crește expunerea sistemică a substraturilor OATP1B1 și OATP1B3, cum sunt statinele. Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan a crescut C<sub>max</sub> a atorvastatinei și a metabolizilor acesteia cu până la de 2 ori și ASC cu până la de 1,3 ori. Trebuie procedat cu precauție atunci când sacubitril/valsartan se administrează concomitent cu statine. Nu a fost observată nicio interacțiune medicamentoasă relevantă din punct de vedere clinic atunci când simvastatina și Entresto au fost administrate concomitent.



### Inhibitori PDE5, inclusiv sildenafil

Adăugarea unei doze unice de sildenafil la tratamentul cu sacubitril/valsartan, la starea de echilibru, la pacienții cu hipertensiune arterială, a fost asociată cu o reducere semnificativ mai mare a tensiunii arteriale comparativ cu administrarea sacubitril/valsartan în monoterapie. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție atunci când se începe administrarea sildenafil sau a altui inhibitor PDE5 la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan.

### Potasiu

Administrarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (triamteren, amilorid), antagoniștilor de mineralocorticoizi (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă), suplimentelor de potasiu, substituenților de sare care conțin potasiu sau altor medicamente (cum este heparina), poate duce la creșteri ale potasemiei și creatininemiei. Se recomandă monitorizarea potasemiei dacă sacubitril/valsartan este administrat concomitent cu aceste substanțe (vezi pct. 4.4).

### Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2)

La pacienții vârstnici, pacienții cu depleție de volum (inclusiv cei cărora li se administrează tratament cu diuretice) sau pacienții cu funcție renală compromisă, administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale. Prin urmare, monitorizarea funcției renale este recomandată atunci când se începe sau se modifică tratamentul la pacienții care utilizează sacubitril/valsartan și care utilizează concomitent AINS (vezi pct. 4.4).

### Litiu

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ECA sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv sacubitril/valsartan. Prin urmare, această asociere nu este recomandată. În cazul în care asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor plasmatice ale litiului. Dacă se administrează și un diuretic, riscul apariției toxicității litiului poate continua să crească.

### Furosemid

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan și furosemid nu a avut efect asupra farmacocineticii sacubitril/valsartan, dar a scăzut  $C_{max}$  și ASC ale furosemid cu 50%, respectiv 28%. Deși un a avut loc o scădere relevantă a volumului de urină, excreția urinară a sodiului a scăzut în 4 ore și 24 ore de la administrarea concomitentă. Doza zilnică medie de furosemid a fost nemodificată comparativ cu valoarea inițială până la sfârșitul studiului PARADIGM-HF la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan.

### Nitrați, de exemplu, nitroglicerină

Nu a existat nicio interacțiune între sacubitril/valsartan și nitroglicerina administrată intravenos în ce privește scăderea tensiunii arteriale. Administrarea concomitentă de nitroglicerină și sacubitril/valsartan a fost asociată cu o diferență de tratament de frecvență cardiacă de 5 bpm comparativ cu administrarea de nitroglicerină în monoterapie. Un efect similar asupra frecvenței cardiace poate apărea atunci când sacubitril/valsartan este administrat concomitent cu nitrați cu administrare sublinguală, orală sau transdermică. În general, nu este necesară ajustarea dozei.

### Transportori OATP și MRP2

Metaboliții activi ai sacubitril (LBQ657) și valsartan sunt substraturi OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OAT3; valsartan este și un substrat MRP2. Prin urmare, administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu inhibitori ai OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (de exemplu, rifampicină, ciclosporină), OAT1 (de exemplu, tenofovir, cidofovir) sau MRP2 (de exemplu, ritonavir) poate crește expunerea sistemică la LBQ657 sau valsartan. Trebuie procedat cu precauție atunci când se începe sau se încheie tratamentul concomitent cu astfel de medicamente.

### Metformină

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu metformină a scăzut cu 23% atât  $C_{max}$ , cât și ASC ale metforminei. Relevanța clinică a acestor date este necunoscută. Prin urmare, atunci când se începe tratamentul cu sacubitril/valsartan la pacienții cărora li se administrează metformină, trebuie evaluat statusul clinic al pacientului.

### Fără interacțiuni semnificative

Nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic atunci când sacubitril/valsartan a fost administrat concomitent cu digoxină, warfarină, hidroclorotiazidă, amlodipină, omeprazol, carvedilol sau o combinație de levonorgestrel/etinil estradiol.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Administrarea sacubitril/valsartan în primul trimestru de sarcină nu este recomandată și este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3).

### Valsartan

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogenității după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Dat fiind că nu există date epidemiologice controlate privind riscul asociat administrării BRA, pot exista riscuri similare asociate cu această clasă de medicamente. Dacă tratamentul continuu cu BRA nu este considerat esențial, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil stabilit de siguranță privind administrarea în timpul sarcinii. Atunci când este stabilită sarcina, tratamentul cu BRA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat tratament alternativ. Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu BRA în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală redusă, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate la nou-născut (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie).

Dacă a avut loc expunere la BRA începând cu al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea cu ultrasunete a funcției renale și a craniului. Copiii ale căror mame au utilizat BRA trebuie monitorizați atent pentru a se depista apariția hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3).

### Sacubitril

Nu există date obținute din administrarea sacubitril la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

### Sacubitril/valsartan

Nu există date obținute din administrarea sacubitril/valsartan la femeile gravide. Studiile la animale cu Entresto au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sacubitril/valsartan se excretă în laptele uman. Componentele Entresto, sacubitril și valsartan, au fost eliminate în laptele femelelor de șobolan care alăptau (vezi pct. 5.3). Din cauza riscului posibil de apariție a reacțiilor adverse asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, acesta nu este recomandat în timpul alăptării. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau dacă se întrerupe administrarea Entresto pe parcursul alăptării, având în vedere importanța administrării sacubitril/valsartan pentru mamă.

### Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele sacubitril/valsartan asupra fertilității umane. Nu a fost demonstrată afectarea fertilității în studiile la șobolan, masculi și femele (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Sacubitril/valsartan are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, trebuie avut în vedere faptul că, ocazional, pot apărea amețeli sau fatigabilitate.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la adulți în timpul tratamentului cu sacubitril/valsartan au fost hipotensiunea arterială (17,6%), hiperpotasemia (11,6%) și insuficiența renală (10,1%) (vezi pct. 4.4). La pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, s-a raportat angioedemul (0,5%) (vezi descrierea anumitor reacții adverse).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și apoi după frecvență, cu cele mai frecvente menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2 Lista reacțiilor adverse**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Termen preferat</b>	<b>Categoria de frecvență</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Anemie	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hiperpotasemie*	Foarte frecvente
	Hipopotasemie	Frecvente
	Hipoglicemie	Frecvente
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări psihice</b>	Halucinații**	Rare
	Tulburări de somn	Rare
	Paranoia	Foarte rare
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Sincopă	Frecvente
	Amețeli posturale	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Vertij	Frecvente
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipotensiune arterială*	Foarte frecvente
	Hipotensiune arterială ortostatică	Frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Tuse	Frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Gastrită	Frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii	Mai puțin frecvente
	Angioedem*	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Insuficiență renală*	Foarte frecvente
	Insuficiență renală (insuficiență renală, insuficiență renală acută)	Frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Fatigabilitate	Frecvente
	Astenie	Frecvente

\* Descrierea anumitor reacții adverse.

\*\* Inclusiv halucinații auditive și vizuale.

## Descrierea anumitor reacții adverse

### Angioedem

A fost raportat angioedem la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan. În PARADIGM-HF, angioedemul a fost raportat la 0,5% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, comparativ cu 0,2% la pacienții tratați cu enalapril. O incidență mai mare a angioedemului a fost observată la pacienții de rasă neagră tratați cu sacubitril/valsartan (2,4%) și enalapril (0,5%) (vezi pct. 4.4).

### Hiperpotasemie și concentrații crescute ale potasiului

În PARADIGM-HF, au fost raportate hiperpotasemia și concentrații plasmaticice ale potasiului >5,4 mmol/l la 11,6% și 19,7% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, respectiv la 14,0% și 21,1% dintre pacienții tratați cu enalapril.

### Tensiune arterială

În PARADIGM-HF, au fost raportate hipotensiune arterială și hipotensiune arterială sistolică relevantă din punct de vedere clinic (<90 mmHg și scădere față de valoarea inițială >20 mmHg) la 17,6% și la 4,76% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu 11,9% și 2,67% dintre pacienții tratați cu enalapril.

### Insuficiență renală

În PARADIGM-HF, insuficiența renală a fost raportată la 10,1% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan și la 11,5% dintre pacienții tratați cu enalapril.

## Copii și adolescenți

În studiul PANORAMA-HF, siguranța sacubitril/valsartan a fost evaluată într-un studiu randomizat, controlat activ, cu durata de 52 săptămâni, la 375 pacienți copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă (IC), cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani, comparativ cu enalapril. Profilul de siguranță observat la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani, care au primit tratament cu sacubitril/valsartan a fost similar cu cel observat la pacienții adulți. Datele de siguranță la pacienții cu vârstă de la 1 lună până la <1 an sunt limitate.

Sunt disponibile date limitate de siguranță la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică moderată sau insuficiență renală moderată până la severă.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Au fost studiate și au fost bine tolerate o doză unică de 583 mg sacubitril/617 mg valsartan și doze multiple de 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 zile) la voluntari adulți sănătoși.

Hipotensiunea arterială este cel mai probabil simptom al supradozajului cauzat de efectele sacubitril/valsartan de scădere a tensiunii arteriale. Trebuie asigurat tratament simptomatic.

Este improbabil ca acest medicament să fie eliminat prin hemodializă din cauza potențialului său mare de legare de proteine (vezi pct. 5.2).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA), alte asocieri, codul ATC: C09DX04

#### Mecanism de acțiune

Sacubitril/valsartan prezintă mecanismul de acțiune al unui inhibitor simultan al neprilizinei și al receptorilor angiotensinei, inhibând simultan neprilizina (endopeptidază neutrală; NEP) prin intermediul LBQ657, metabolitul activ al predecesorului sacubitril, și blocând receptorul de tip 1 al angiotensinei II prin intermediul valsartan. Beneficiile cardiovasculare complementare ale sacubitril/valsartan la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt atribuite potențării peptidelor care sunt degradate de neprilizină, cum sunt peptidele natriuretice (PN), de LBQ657 și de inhibarea simultană de către valsartan a efectelor ale angiotensinei II. PN își exercită efectele prin activarea receptorilor legați de membrană și cuplați la guanilil ciclază, determinând concentrații crescute ale guanozinei monofosfat ciclice 2 (cGMP), ceea ce poate determina vasodilația, natriureza și diureza, o rată de filtrare glomerulară crescută și flux sanguin renal crescut, inhibarea eliberării reninei și a aldosteronului, reducerea activității simpatice și efecte antihipertrofice și antifibrotice.

Valsartan inhibă efectele negative cardiovasculare și renale ale angiotensinei II, blocând selectiv receptorul AT1 și, de asemenea, inhibând eliberarea aldosteronului dependent de angiotensina II. Aceasta împiedică activarea susținută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron care poate duce la vasoconstricție, retenție de sodiu la nivel renal și retenție de lichide, activarea creșterii și proliferării celulare și remodelare cardiovasculară maladaptativă ulterioară.

#### Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale sacubitril/valsartan au fost evaluate după administrarea de doze unice și doze multiple la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență cardiacă, care sunt conforme cu inhibarea simultană a neprilizinei și blocarea SRAA. În cadrul unui studiu controlat cu valsartan, cu durata de 7 zile, la pacienți cu fracție de ejeție redusă (ICFER), administrarea sacubitril/valsartan a dus la o creștere a natriurezei, o valoare a cGMP crescută în urină și concentrații plasmatice scăzute ale peptidei natriuretice proatriale din regiunea mediană (MR-proANP) și ale peptidei natriuretice prohormon N-terminal de la nivel cerebral (NT-proBNP) comparativ cu valsartan. Într-un studiu cu durata de 21 zile la pacienți cu ICFER, sacubitril/valsartan a crescut semnificativ ANP și cGMP în urină și cGMP plasmatic și a scăzut NT-proBNP plasmatic, valorile de aldosteron și endotelină-1 comparativ cu valorile inițiale. De asemenea, receptorul AT1 a fost blocat, așa cum a fost demonstrat de o activitate plasmatică crescută a reninei și de concentrații plasmatice crescute de renină. În studiul PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan a scăzut valoarea NT-proBNP plasmatic și a crescut BNP plasmatic și cGMP din urină comparativ cu enalapril. În studiul PANORAMA-HF, s-a observat o scădere a NT-proBNP în săptămânile 4 și 12 pentru sacubitril/valsartan (40,2% și 49,8%) și enalapril (18,0% și 44,9%) comparativ cu momentul inițial. Nivelurile NT-proBNP au continuat să scadă pe durata studiului, cu o scădere de 65,1% pentru sacubitril/valsartan și 61,6% pentru enalapril în săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial. BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan deoarece este un substrat de neprilizinei (vezi pct. 4.4). NT-proBNP nu este un substrat de neprilizină și este, prin urmare, un biomarker mai adecvat.

Într-un studiu clinic complex, privind intervalul QTc, la subiecți sănătoși, de sex masculin, dozele unice de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan și 583 mg sacubitril/617 mg valsartan nu au avut efect asupra repolarizării cardiace.

Neprilizina este una dintre multele enzime implicate în clearance-ul  $\beta$ -amiloidului ( $A\beta$ ) de la nivel cerebral și din lichidul cefalorahidian (LCR). Administrarea sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan o dată pe zi timp de două săptămâni la subiecți sănătoși a fost asociată cu creșterea la nivelul lichidului cefalorahidian a  $A\beta$ 1-38 comparativ cu subiecții sănătoși tratați cu placebo; nu au existat modificări ale concentrațiilor  $A\beta$ 1-40 și 1-42 la nivelul lichidului cefalorahidian. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor date (vezi pct. 5.3).

#### Eficacitate și siguranță clinică

În unele publicații, se face referire la concentrațiile 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg și 97 mg/103 mg ca fiind 50 mg, 100 mg sau 200 mg.

#### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF a fost un studiu pivot, multinațional, randomizat, dublu-orb, de fază 3, la 8 442 pacienți, care a comparat sacubitril/valsartan cu enalapril, ambele administrate la pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică, clasele II-IV NYHA, și fracție redusă de ejeție (fracție de ejeție ventriculară stângă [FEVS]  $\leq 40\%$ , ulterior modificată la  $\leq 35\%$ ) pe lângă alt tratament pentru insuficiența cardiacă. Criteriul final principal a fost combinația dintre deces din cauze cardiovasculare (CV) sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace (IC). Pacienții cu TAS  $< 100$  mmHg, insuficiență renală severă (RFGe  $< 30$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>) și insuficiență hepatică severă au fost excluși în faza de screening și, prin urmare, nu au fost studiați prospectiv.

Înainte de participarea la studiu, pacienții au fost tratați corespunzător cu tratamentul standard care a inclus inhibitori ECA/BRA ( $>99\%$ ), beta blocante (94%), antagoniști de mineralocorticoizi (58%) și diuretice (82%). Durata mediană de urmărire a fost de 27 luni și pacienții au fost tratați timp de până la 4,3 ani.

Pacienților li s-a cerut să întrerupă administrarea tratamentului existent cu inhibitor ECA sau BRA și să înceapă o perioadă secvențială, unic oarbă, fără administrare de medicamente, în care li s-a administrat tratament cu enalapril 10 mg, de două ori pe zi, urmat de tratament unic orb cu sacubitril/valsartan 100 mg, de două ori pe zi, cu creșterea dozei la 200 mg, de două ori pe zi (vezi pct. 4.8 privind întreruperea administrării medicamentului în această perioadă). Apoi au fost randomizați pentru o perioadă dublu-orb a studiului, în care li s-a administrat fie sacubitril/valsartan 200 mg, fie enalapril 10 mg, de două ori pe zi [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

Vârsta medie a populației studiate a fost de 64 ani și 19% dintre participanți au avut 75 ani sau peste. La randomizare, 70% dintre pacienți au fost în clasa NYHA II, 24% au fost în clasele NYHA III și 0,7% au aparținut clasei IV. Valoarea medie a FEVS a fost de 29%, existând 963 (11,4%) pacienți cu FEVS inițial de  $>35\%$  și  $\leq 40\%$ .

În grupul în care s-a administrat sacubitril/valsartan, 76% dintre pacienți au rămas, la sfârșitul studiului, la doza țintă de 200 mg, de două ori pe zi, (doza medie zilnică de 375 mg). În grupul în care s-a administrat enalapril, 75% dintre pacienți au rămas, la sfârșitul studiului, la doza țintă de 10 mg, de două ori pe zi (doza medie zilnică de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan a fost superior față de enalapril, reducând riscul decesului din cauze cardiovasculare sau al spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace la 21,8% comparativ cu 26,5% la pacienții tratați cu enalapril. Scăderile riscului absolut au fost de 4,7% pentru obiectivul compus de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace, 3,1% numai pentru deces din cauze cardiovasculare și 2,8% numai pentru spitalizare din cauza insuficienței cardiace. Scăderea riscului relativ a fost de 20% față de enalapril (vezi Tabelul 3). Acest efect a fost observat devreme și s-a menținut pe întreaga durată a studiului (vezi Figura 1). Ambele componente au contribuit la reducerea riscului. Decesul brusc a reprezentat 45% din decesele din cauze cardiovasculare și a scăzut cu 20% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (rata de risc [RR] 0,80, p=0,0082). Ischemia acută a reprezentat 26% din numărul deceselor cardiovasculare și a scăzut cu 21% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (RR 0,79, p=0,0338).

Această reducere a riscului a fost observată constant în toate subgrupurile inclusiv: sex, vârstă, rasă, geografie, clasă NYHA (II/III), fracție de ejeție, funcție renală, antecedente de diabet zaharat sau hipertensiune arterială, tratament anterior pentru insuficiența cardiacă și fibrilații atriale.

Sacubitril/valsartan a îmbunătățit supraviețuirea, cu o reducere semnificativă de 2,8% a mortalității din toate cauzele (sacubitril/valsartan 17%, enalapril 19,8%). Reducerea riscului relativ a fost de 16% comparativ cu enalapril (vezi Tabelul 3).

**Tabelul 3 Efectul tratamentului pentru criteriul final principal compus, componentele sale și mortalitatea din toate cauzele într-o perioadă mediană de urmărire de 27 luni**

	Sacubitril/ valsartan N=4 187 <sup>#</sup> n (%)	Enalapril N=4 212 <sup>#</sup> n (%)	Risc relativ (ÎI 95%)	Reducere a riscului relativ	valoare p ***
Criteriu final principal compus, deces din cauze cardiovasculare și spitalizări din cauza insuficienței cardiace*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Componentele individuale ale criteriului final primar compus</b>					
Deces din cauze cardiovasculare**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prima spitalizare din cauza insuficienței cardiace	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Criteriu final secundar</b>					
Mortalitate din toate cauzele	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

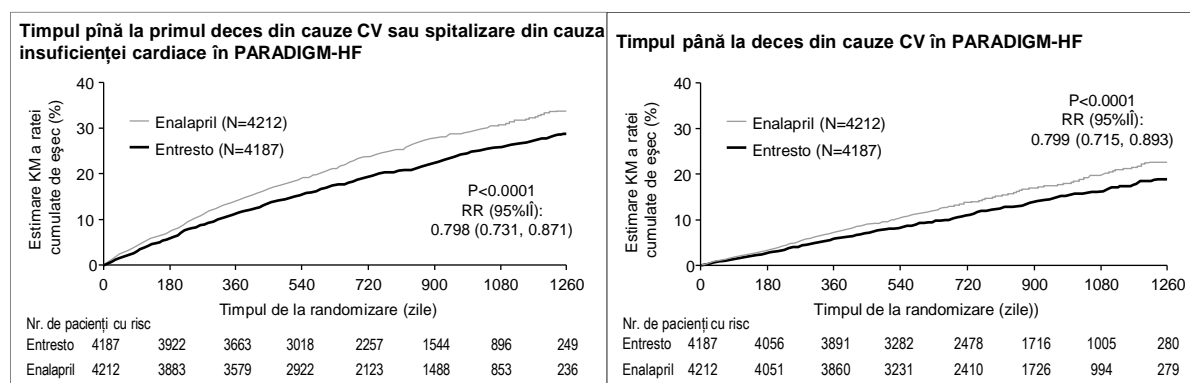
\*Criteriul final principal a fost definit ca fiind timpul până la primul eveniment sub forma decesului din cauze CV sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace.

\*\*Decesul din cauze CV include toți pacienții care au decedat până la data centralizării datelor, indiferent de spitalizările anterioare.

\*\*\*Valoare p unilaterală

<sup>#</sup> Set complet de analize

**Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru criteriul final principal compus și componenta deces din cauze CV**





### TITRATION

TITRATION a fost un studiu privind siguranța și tolerabilitatea, cu durata de 12 săptămâni, la 538 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (clasa NYHA II–IV) și disfuncție sistolică (fracție de ejeție ventriculară stângă  $\leq 35\%$ ), cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-au administrat doze variabile de inhibitori ECA sau BRA anterior înrolării în studiu. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de sacubitril/valsartan de 50 mg de două ori pe zi, care a fost crescută până la 100 mg de două ori pe zi, apoi până la doza țintă de 200 mg de două ori pe zi, în cadrul unei scheme de dozare de 3 sau 6 săptămâni.

Un număr mai mare de pacienți cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-a administrat tratamentul la o doză mai mică (echivalentul a  $< 10$  mg enalapril/zi) au putut atinge și menține doza de sacubitril/valsartan 200 mg când aceasta a fost crescută pe durata a 6 săptămâni (84,8%) comparativ cu 3 săptămâni (73,6%). Per total, 76% dintre pacienți au atins și menținut o doză-țintă de sacubitril/valsartan 200 mg de două ori pe zi, fără întreruperea dozei sau scăderea acesteia într-o perioadă de 12 săptămâni.

### Copii și adolescenți

#### PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, un studiu de fază 3, a fost un studiu multinațional, randomizat, dublu-orb, care a comparat sacubitril/valsartan și enalapril la 375 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 18$  ani, cu insuficiență cardiacă datorată disfuncției sistolice sistemice a ventriculului stâng (FEVS  $\leq 45\%$  sau fracție de scurtare  $\leq 22,5\%$ ). Obiectivul principal a fost de a determina dacă sacubitril/valsartan a fost superior enalaprilului la pacienții copii cu IC, pe o durată de tratament de 52 săptămâni, pe baza unui obiectiv final de clasificare globală. Obiectivul final principal global a fost derivat prin clasificarea pacienților (rezultat de la cel mai slab la cel mai bun) pe baza evenimentelor clinice, cum sunt exitus, inițierea suportului vital mecanic, includerea pe lista pentru transplant cardiac urgent, agravarea IC, măsurări ale capacității funcționale (scorurile NYHA/ROSS) și simptomele IC raportate de pacient (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pacienții cu ventricul drept sistemic sau ventricul unic și pacienții cu cardiomiopatie restrictivă sau hipertrofică au fost excluși din studiu. Doza țintă de întreținere sacubitril/valsartan a fost de 2,3 mg/kg de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 1$  an și 3,1 mg/kg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și  $< 18$  ani, cu o doză maximă de 200 mg de două ori pe zi. Doza țintă de menținere a enalaprilului a fost de 0,15 mg/kg de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 1$  an și 0,2 mg/kg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și  $< 18$  ani, cu o doză maximă de 10 mg de două ori pe zi.

În cadrul studiului, 9 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 1$  an, 61 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 an și  $< 2$  ani, 85 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 2 și  $< 6$  ani și 220 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 6 și  $< 18$  ani. La momentul inițial, 15,7% dintre pacienți au fost clasa I NYHA/ROSS, 69,3% au fost clasa II, 14,4% au fost clasa III și 0,5% au fost clasa IV. Valoarea medie a FEVS a fost de 32%. Cele mai frecvente cauze care au stat la baza insuficienței cardiace au fost legate de cardiomiopatie (63,5%). Înainte de participarea la studiu, pacienții au fost tratați cel mai frecvent cu inhibitori ECA/BRA (93%), beta-blocante (70%), antagoniști ai aldosteronului (70%) și diuretice (84%).

Cotele Mann-Whitney ale obiectivului final primar pentru clasificare globală au fost de 0,907 (Î 95% 0,72, 1,14), numeric în favoarea sacubitril/valsartan (vezi Tabelul 4). Sacubitril/valsartan și enalapril au prezentat îmbunătățiri relevante clinic comparabile ale obiectivelor finale secundare ale clasei NYHA/ROSS și ale modificării scorului PGIS comparativ cu valoarea inițială. La săptămâna 52, modificările clasei funcționale NYHA/ROSS față de valoarea inițială au fost: îmbunătățite la 37,7% și 34,0%; neschimbate în 50,6% și 56,6%; agravate la 11,7% și 9,4% dintre pacienții care au primit sacubitril/valsartan, respectiv enalapril. În mod similar, modificările scorului PGIS față de valoarea inițială au fost: îmbunătățite la 35,5% și 34,8%; nemodificate în 48,0% și 47,5%; agravate la 16,5% și 17,7% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, respectiv enalapril. NT proBNP a fost redus substanțial față de valoarea inițială în ambele grupuri de tratament. Amploarea reducerii NT-proBNP la administrarea Entresto a fost similară cu cea observată la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă din studiul PARADIGM-HF. Deoarece sacubitril/valsartan a îmbunătățit rezultatele și a redus NT-proBNP în PARADIGM-HF, reducerile NT-proBNP cuplate cu îmbunătățirile simptomatice și funcționale față de momentul inițial observate în PANORAMA-HF au fost considerate o bază rezonabilă pentru a deduce beneficiile clinice la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă. Au fost prea puțini pacienți cu vârsta sub 1 an pentru a evalua eficacitatea sacubitril/valsartan la această grupă de vârstă.

**Tabelul 4 Efectul tratamentului pentru obiectivul final principal pentru clasificare globală în PANORAMA-HF**

	<b>Sacubitril/valsartan N=187</b>	<b>Enalapril N=188</b>	<b>Efectul tratamentului</b>
<b>Obiectivul final principal pentru clasificare globală</b>	Probabilitatea unui rezultat favorabil (%) <sup>*</sup>	Probabilitatea unui rezultat favorabil (%) <sup>*</sup>	Cote Mann-Whitney <sup>**</sup> (Î 95%)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

\* Probabilitatea unui rezultat favorabil sau probabilitatea Mann-Whitney (MWP) privind un tratament dat a fost estimată pe baza procentajului de punctaj în comparații pe perechi a scorului global între pacienții tratați cu sacubitril/valsartan față de pacienții tratați cu enalapril (fiecare scor mai mare se consideră un punct și fiecare scor egal se consideră o jumătate de punct).

\*\*Cotele Mann-Whitney au fost calculate conform MWP estimat pentru enalapril împărțit la MWP estimat pentru sacubitril/valsartan, cu cote <1 în favoarea sacubitril/valsartan și >1 în favoarea enalapril.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valsartanul conținut de sacubitril/valsartan are o biodisponibilitate mai mare decât valsartanul din alte comprimate puse pe piață; 26 mg, 51 mg și 103 mg de valsartan în sacubitril/valsartan sunt echivalente cu valsartan 40 mg, 80 mg, respectiv 160 mg valsartanul din alte medicamente puse pe piață.

### Adulți

#### Absorbție

După administrarea orală, sacubitril/valsartan se disociază în valsartan și precursorul sacubitril. Sacubitril este în continuare metabolizat în metabolitul activ LBQ657. Acestea ating concentrații plasmatiche maxime în 2 ore, 1 oră, respectiv 2 ore. Biodisponibilitatea orală absolută a sacubitril și valsartan este estimată la peste 60%, respectiv 23%.

După administrarea dozei de sacubitril/valsartan de două ori pe zi, concentrațiile sacubitril, LBQ657 și valsartan la starea de echilibru sunt atinse în trei zile. La starea de echilibru, sacubitril și valsartan nu se acumulează în mod semnificativ în timp de LBQ657 se acumulează de 1,6 ori. Administrarea împreună cu alimente nu are un impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerilor sistemice ale sacubitril, LBQ657 și valsartan. Sacubitril/valsartan poate fi administrat cu sau fără alimente.

### Distribuție

Sacubitril, LBQ657 și valsartan se leagă la un nivel ridicat de proteinele plasmatică (94-97%). Pe baza comparației expunerilor plasmatică și în lichidul cefalorahidian, LBQ657 trece bariera hematoencefalică într-o măsură limitată (0,28%). Volumul aparent mediu de distribuție al valsartan și sacubitril a fost de 75 litri până la respectiv 103 litri.

### Metabolizare

Sacubitril este convertit în LBQ657 de carboxilesterazele 1b și 1c; LBQ657 nu este metabolizat în continuare într-o măsură semnificativă. Valsartan este metabolizat la nivel minim, deoarece numai aproximativ 20% din doză se regăsește sub formă de metaboliți. A fost identificat un metabolit hidroxil al valsartanului în plasmă, la concentrații reduse (<10%).

Deoarece metabolismul sacubitril și valsartan mediat de enzimele CYP450 este minim, nu se anticipează ca administrarea concomitentă cu medicamente care au impact asupra enzimelor CYP450 să aibă impact asupra farmacocineticii.

Studiile *in vitro* privind metabolizarea indică faptul că potențialul de interacțiune cu medicamente pe bază de enzime CYP450 este redus, dat fiind că metabolizarea sacubitril/valsartan prin enzimele CYP450 este limitată. Sacubitril/valsartan nu induce sau inhibă enzimele CYP450.

### Eliminare

După administrarea orală, 52-68% din sacubitril (în principal, sub formă de LBQ657) și ~13% din valsartan și metaboliții săi se elimină în urină; 37-48% din sacubitril (în principal, sub formă de LBQ657) și 86% din valsartan și metaboliții săi se elimină în materiile fecale.

Sacubitril, LBQ657 și valsartan se elimină din plasmă, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică ( $T_{1/2}$ ) de aproximativ 1,43 ore, 11,48 ore, respectiv 9,90 ore.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica sacubitril, LBQ657 și valsartan a fost aproximativ lineară în intervalul de dozare al sacubitril/valsartan de 24 mg sacubitril/26 mg valsartan la 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

Expunerea la LBQ657 și valsartan este crescută la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă cu 42%, respectiv 30%, comparativ cu subiecții mai tineri.

#### Insuficiență renală

A fost observată o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la LBQ657 la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă, și la expunerea la valsartan la pacienții cu insuficiență renală severă. Expunerea la LBQ657 la pacienții cu insuficiență renală moderată ( $30 \text{ ml/min}$  și  $1,73 \text{ m}^2 \leq \text{RFGe} < 60 \text{ ml/min}$  și  $1,73 \text{ m}^2$ ) și severă ( $15 \text{ ml/min}$  și  $1,73 \text{ m}^2 \leq \text{RFGe} < 30 \text{ ml/min}$  și  $1,73 \text{ m}^2$ ) a fost de 1,4, respectiv 2,2 ori mai mare comparativ cu pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $60 \text{ ml/min}$  și  $1,73 \text{ m}^2 \leq \text{RFGe} < 90 \text{ ml/min}$  și  $1,73 \text{ m}^2$ ), acesta fiind cel mai mare grup de pacienți înrolați în PARADIGM-HF. Expunerea la valsartan a fost similară la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă comparativ cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Nu au fost efectuate studii la pacienții care efectuează dializă. Cu toate acestea, LBQ657 și valsartan se leagă la un nivel ridicat de proteinele plasmatică și, prin urmare, este improbabil ca acestea să fie eliminate eficient prin dializă.

### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, expunerile sacubitril au crescut de 1,5 și 3,4 ori, cele ale LBQ657 au crescut de 1,5 și 1,9 ori și ale valsartan au crescut de 1,2 și 2,1 ori, comparativ cu expunerile subiecților sănătoși. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, expunerile concentrațiilor libere de LBQ657 au crescut cu 1,47, respectiv 3,08 ori, iar expunerile concentrațiilor libere de valsartan au crescut de 1,09, respectiv 2,20 ori, comparativ cu subiecți sănătoși compatibili. Sacubitril/valsartan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Efectul genului

Farmacocinetica sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 și valsartan) este similară la subiecți bărbați și femei.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica sacubitril/valsartan a fost evaluată la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă cu vârsta de la 1 lună până la <1 an și de la 1 an până la <18 ani și a indicat faptul că profilul farmacocinetic al sacubitril/valsartan la pacienții copii și adolescenți și cei adulți este similar.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice (inclusiv studii privind componentele sacubitril și valsartan și/sau sacubitril/valsartan) nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și fertilitatea.

### Fertilitatea, reproducerea și dezvoltarea

Tratamentul cu sacubitril/valsartan în timpul organogenezei a dus la un nivel crescut al letalității embriofetale, la șobolan, la doze  $\geq 49$  mg sacubitril/51 mg valsartan/kg și zi ( $\leq 0,72$  ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) și la iepure, la doze de  $\geq 4,9$  mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg și zi (2 ori și 0,03 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC a valsartan, respectiv a LBQ657). Acesta este teratogen conform incidenței reduse a hidroencefaliei fetale, asociate cu doze maternelor toxice, observate la iepure, la o doză de sacubitril/valsartan de  $\geq 4,9$  mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg și zi. Au fost observate anomalii cardiovasculare (în principal, cardiomegalie) la feteșii de iepure, la doze non-toxice pentru mamă (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg și zi). S-a observat o creștere ușoară a două variații scheletice la făt (sternebre anormale, osificare bipartită a sternebrelor) la iepuri, la administrarea unei doze de sacubitril/valsartan de 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg și zi. Reacțiile adverse embriofetale ale sacubitril/valsartan sunt atribuite activității de blocare a receptorilor angiotensinei (vezi pct. 4.6).

Tratamentul cu sacubitril în timpul organogenezei a determinat letalitate și toxicitate embrion-fetală (masă corporală fetală scăzută și malformații ale scheletului) la iepuri, la doze asociate cu toxicitatea maternă (500 mg/kg și zi; de 5,7 ori doza maximă recomandată la om pe baza ASC LBQ657). S-a observat o ușoară întârziere generalizată a osificării la doze de  $>50$  mg/kg și zi. Aceasta nu este considerată adversă. Nu s-au observat dovezi ale toxicității embrion-fetale sau teratogenitate la șobolanii tratați cu sacubitril. Valoarea la care nu s-au observat reacții adverse embrion-fetale pentru sacubitril a fost de minimum 750 mg/kg și zi la șobolan și 200 mg/kg și zi la iepure (2,2 ori doza maximă recomandată la om pe baza ASC LBQ657).

Studiile privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan, efectuate cu sacubitril, la doze mari de până la 750 mg/kg și zi (2,2 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) și valsartan la doze de până la 600 mg/kg și zi (0,86 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) indică faptul că tratamentul cu sacubitril/valsartan administrat în timpul organogenezei, sarcinii și alăptării poate afecta dezvoltarea și supraviețuirea puilor.

## Alte date preclinice

### Sacubitril/valsartan

Efectele sacubitril/valsartan asupra concentrațiilor  $\beta$ -amiloidului în lichidul cefalorahidian și creier au fost evaluate la maimuțe cynomolgus tinere (2-4 ani), cu administrarea sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg și zi) timp de două săptămâni. În acest studiu, clearance-ul  $A\beta$  din lichidul cefalorahidian la maimuțele cynomolgus a fost redus, crescând valorile  $A\beta_{1-40}$ , 1-42 și 1-38 din lichidul cefalorahidian ; nu a existat o creștere corespunzătoare a valorilor  $A\beta$  în creier. Au fost observate creșteri ale valorilor  $A\beta_{1-40}$  și 1-42 în lichidul cefalorahidian într-un studiu la om, cu durata de două săptămâni, la voluntari sănătoși (vezi pct. 5.1). Suplimentar, într-un studiu de toxicologie la maimuțele cynomolgus tratate cu sacubitril/valsartan la o doză de 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg și zi timp de 39 săptămâni, nu au existat dovezi privind prezența plăcilor amiloide în creier. Cu toate acestea, conținutul amiloid nu a fost măsurat cantitativ în acest studiu.

### Sacubitril

La șobolanii tineri tratați cu sacubitril (zilele 7 la 70 după naștere), a existat o scădere a dezvoltării masei osoase și a alungirii oaselor corespunzătoare vârstei, la un nivel aproximativ dublu al expunerii ASC la metabolitul activ al sacubitril, LBQ657, la doza de 3,1 mg/kg de două ori zilnic, de sacubitril/valsartan pentru copii și adolescenți. Mecanismul acestor constatări la șobolanii tineri și, în consecință, relevanța la populația de copii și adolescenți sunt necunoscute. Un studiu efectuat la șobolanii adulți a evidențiat un efect tranzitoriu minim asupra densității minerale osoase, dar nu și asupra oricărui altor parametri relevanți pentru creșterea osoasă, ceea ce a sugerat că sacubitril nu are un efect relevant la nivel osos la pacienții adulți în condiții normale. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interferență ușoară și tranzitorie a sacubitril în faza inițială a vindecării fracturilor la adulți. Datele clinice la pacienții copii și adolescenți (studiul PANORAMA-HF) nu au evidențiat faptul că sacubitril/valsartan are un impact asupra greutateii corporale, înălțimii, circumferinței capului și incidenței fracturilor. Densitatea osoasă nu a fost măsurată în studiu. Totuși, nu sunt disponibile date pe termen lung la copii și adolescenți privind creșterea (osoasă) și incidența fracturilor.

### Valsartan

La șobolanii tineri tratați cu valsartan (zilele 7 la 70 după naștere), doze mici de 1 mg/kg și zi au produs modificări renale ireversibile persistente care au constat în nefropatie tubulară (uneori însoțită de necroză epitelială tubulară) și dilatare pelviană. Aceste modificări renale reprezintă un efect farmacologic exagerat anticipat care convertește inhibitorii enzimei și blocanții de tip 1 ai angiotensinei II; astfel de efecte sunt observate dacă șobolanii sunt tratați în primele 13 zile de viață. Această perioadă coincide cu 36 săptămâni de gestație la om, care ocazional se poate prelungi până la 44 săptămâni de la concepție la om. Maturizarea renală funcțională este un proces în curs în primii ani de viață la om. Ca urmare, nu poate fi exclusă o relevanță clinică la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 1 an, în timp ce datele preclinice nu indică existența unei probleme de siguranță pentru pacienți copii și adolescenți cu vârsta de peste 1 an.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină  
Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă  
Crospovidonă, tip A  
Stearat de magneziu  
Talc  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

#### Învelișul filmat

*Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate*  
Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa·s)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (4000)  
Talc  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid negru de fer (E172)

*Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate*  
Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa·s)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (4000)  
Talc  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)

*Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate*  
Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa·s)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (4000)  
Talc  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid negru de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PVDC.

### Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate

Mărimi de ambalaj: 14, 20, 28, 56 sau 196 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 196 (7 ambalaje a câte 28) comprimate filmate.

### Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate

Mărimi de ambalaj: 14, 20, 28, 56, 168 sau 196 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 168 (3 ambalaje a câte 56) sau 196 (7 ambalaje a câte 28) comprimate filmate.

### Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate

Mărimi de ambalaj: 14, 20, 28, 56, 168 sau 196 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 168 (3 ambalaje a câte 56) sau 196 (7 ambalaje a câte 28) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate

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

### Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate

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

### Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iunie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare  
Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare

Fiecare capsulă conține patru granule, echivalentul a sacubitril 6,1 mg și valsartan 6,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare

Fiecare capsulă conține zece granule, echivalentul a sacubitril 15,18 mg și valsartan 16,07 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Granule în capsule care se deschid la utilizare (granule în capsule)

Granulele sunt de culoare albă până la ușor galbenă și rotunde, cu formă biconvexă și de aproximativ 2 mm în diametru. Acestea sunt furnizate într-o capsulă dură care trebuie deschisă înainte de administrare.

Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare

Capsula constă într-un capac de culoare albă, marcat cu „04” cu roșu, și un corp transparent, marcat „NVR” cu roșu. Atât pe corpul capsulei, cât și pe capac, este inscripționată o săgeată.

Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare

Capsula constă într-un capac de culoare albă, marcat cu „10” cu roșu, și un corp transparent, marcat „NVR” cu roșu. Atât pe corpul capsulei, cât și pe capac, este inscripționată o săgeată.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Insuficiență cardiacă la copii și adolescenți

Entresto este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de peste 1 an pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice simptomatice, cu disfuncție sistolică ventriculară stângă (vezi pct. 5.1).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### Considerații generale

Entresto nu trebuie administrat concomitent cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA). Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un inhibitor ECA, administrarea Entresto trebuie începută după trecerea a minimum 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu inhibitorul ECA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Valsartanul din Entresto are o biodisponibilitate mai mare decât valsartanul din alte medicamente de pe piață (vezi pct. 5.2).

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să utilizeze doza următoare, la momentul stabilit.

#### Insuficiență cardiacă la copii și adolescenți

Tabelul 1 prezintă doza recomandată pentru pacienții copii și adolescenți. Doza recomandată trebuie administrată oral, de două ori pe zi. Doza trebuie crescută la intervale de 2-4 săptămâni, în funcție de tolerabilitatea pacientului.

Cea mai mică doză recomandată este de 6 mg/6 mg. Dozele pot fi rotunjite în sus sau în jos la cea mai apropiată combinație de capsule întregi de 6 mg/6 mg și/sau 15 mg/16 mg. La rotunjirea dozei în sus sau în jos în timpul fazei de titrare a dozei, trebuie avută în vedere asigurarea unei creșteri progresive a dozei-țintă.

Pentru pacienții cu o greutate corporală mai mare de 40 kg, se poate utiliza Entresto comprimate filmate.

**Tabelul 1 Titrare recomandată a dozei**

Greutatea corporală a pacientului	A se administra de două ori pe zi			
	Jumătate din doza inițială*	Doza inițială	Doză intermediară	Doza-țintă
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\*Se recomandă jumătate din doza inițială pacienților cărora nu li s-a administrat tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li se administrează doze mici din aceste medicamente, pacienților care au insuficiență renală [rata de filtrare glomerulară estimată [RFG<sub>e</sub>] <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>] și pacienților care au insuficiență hepatică moderată (vezi populațiile speciale).  
<sup>#</sup>0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg și 3,1 mg/kg se referă la cantitatea combinată a sacubitril și valsartan și se administrează utilizând granule.

La pacienții cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li se administrează doze mici din aceste medicamente, se recomandă jumătate din doza inițială. La pacienții copii și adolescenți cu o greutate cuprinsă între minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi (administrată sub formă de granule). După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută până la nivelul dozei inițiale standard conform cu titrarea recomandată a dozei în Tabelul 1 și ajustată la fiecare 3-4 săptămâni.

De exemplu, un pacient copil, cu greutatea corporală de 25 kg, căruia nu i s-a administrat anterior un inhibitor ECA, trebuie să înceapă cu administrarea a jumătate din doza inițială standard, care corespunde la 20 mg ( $25 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$ ), de două ori pe zi, administrată sub formă de granule. După rotunjirea la cel mai apropiat număr de capsule întregi, aceasta corespunde la 2 capsule a 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan, de două ori pe zi.

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică a potasiului  $>5,3 \text{ mmol/l}$  sau cu tensiune arterială sistolică (TAS) în percentila  $<5$  corespunzătoare pentru vârsta pacientului. În cazul în care pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (TAS percentila  $<5$  corespunzătoare pentru vârsta pacientului, hipotensiune arterială simptomatică, hiperkaliemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor medicamentelor concomitente, reducerea temporară a dozei sau întreruperea tratamentului cu Entresto (vezi pct. 4.4).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFGe 60-90 ml/min și  $1,73 \text{ m}^2$ ).

Trebuie avută în vedere administrarea a jumătate din doza inițială la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFGe 30-60 ml/min și  $1,73 \text{ m}^2$ ). Deoarece există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe  $<30 \text{ ml/min}$  și  $1,73 \text{ m}^2$ ) (vezi pct. 5.1). Entresto trebuie utilizat cu precauție și se recomandă administrarea a jumătate din doza inițială. La pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi. După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută urmând titrarea recomandată a dozei la intervale de 2-4 săptămâni.

Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă administrarea Entresto.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează Entresto la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasele Child-Pugh A).

Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST)/alanin aminotransferazei (ALT) mai mari decât dublul limitei superioare normale. Entresto trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți și doza recomandată este jumătate din doza inițială (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții copii și adolescenți cu greutate corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi. După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută urmând titrarea recomandată a dozei la intervale de 2-4 săptămâni.

Entresto este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau coleastăză (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Entresto la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind administrarea.

## Mod de administrare

### Administrare orală.

Entresto granule se administrează prin deschiderea capsulei și presărarea conținutului pe o cantitate mică de alimente moi (1 până la 2 lingurițe). Alimentele care conțin granulele trebuie consumate imediat. Pacienții pot primi fie capsule de 6 mg/6 mg (capac alb), fie capsule de 15 mg/16 mg (capac galben) sau ambele pentru a ajunge la dozele necesare (vezi pct. 6.6). Capsula nu trebuie înghițită. Învelișurile goale trebuie aruncate după utilizare și nu trebuie înghițite.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrarea concomitentă cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.4 și 4.5). Entresto nu trebuie administrat la mai puțin de 36 ore de la întreruperea tratamentului cu un inhibitor ECA.
- Antecedente cunoscute de angioedem legate de administrarea anterioară a tratamentului cu un inhibitor ECA sau un BRA (vezi pct. 4.4).
- Angioedem ereditar sau idiopatic (vezi pct. 4.4).
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (RFG<sub>e</sub> <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază (vezi pct. 4.2).
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

- Administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu un inhibitor ECA este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Administrarea sacubitril/valsartan nu trebuie începută la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze a tratamentului cu un inhibitor ECA. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, tratamentul cu inhibitorul ECA nu trebuie început la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).
- Nu este recomandată administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu inhibitori direcți ai reninei, cum este aliskiren (vezi pct. 4.5). Administrarea sacubitril/valsartan concomitent cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (RFG<sub>e</sub> <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.3 și 4.5).
- Entresto conține valsartan. Prin urmare, nu trebuie administrat concomitent cu un alt medicament care conține BRA (vezi pct. 4.2 și 4.5).

#### Hipotensiune arterială

Tratamentul trebuie inițiat doar dacă TAS este  $\geq 100$  mmHg pentru pacienți adulți sau percentila  $\geq 5$  corespunzătoare pentru vârsta pacientului la copii și adolescenți. Pacienții cu TAS sub aceste valori nu au fost studiați (vezi pct. 5.1). În timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.8), au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială simptomatică la pacienții adulți tratați cu sacubitril/valsartan, mai ales la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă, pacienți cu boală renală și pacienți cu TAS scăzută (<112 mmHg). La începerea tratamentului sau în timpul creșterii dozei de sacubitril/valsartan, trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2). Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de diuretice, dozei de antihipertensive administrate concomitent și tratamentul altor cauze ale hipotensiunii (de exemplu, hipovolemie). Este posibilă apariția hipotensiunii arteriale dacă pacientul prezintă depleție de volum, de exemplu, în urma tratamentului cu diuretice, restricției consumului de sare, diareei sau vărsăturilor. Depleția de sodiu și/sau volum trebuie corectată înainte

de începerea tratamentului cu sacubitril/valsartan. Cu toate acestea, trebuie evaluată cu atenție o astfel de acțiune de corecție, luându-se în calcul riscul de supraîncărcare de volum.

### Insuficiență renală

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale. Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată prezintă un risc mai ridicat de apariție a hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2). Există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG estimată <30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), acești pacienți prezentând cel mai crescut risc de apariție a hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă administrarea sacubitril/valsartan.

### Deteriorarea funcției renale

Administrarea sacubitril/valsartan poate fi asociată cu afectarea funcției renale. Riscul poate crește în continuare din cauza deshidratării sau administrării concomitente de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) (vezi pct. 4.5). Reducerea treptată a dozei trebuie avută în vedere la pacienții care au dezvoltat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a funcției renale.

### Hiperpotasemie

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă concentrațiile plasmaticice ale potasiului sunt >5,4 mmol/l la pacienții adulți și >5,3 mmol/l la pacienții copii și adolescenți. Administrarea sacubitril/valsartan poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a hiperpotasemiei, deși poate apărea și hipopotasemia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorilor potasiului plasmatic, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi (vezi pct. 4.2). Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent sau scăderea temporară sau întreruperea definitivă a administrării. Dacă valorile plasmaticice ale potasiului sunt >5,4 mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

### Angioedem

A fost raportată apariția angioedemului la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan. Dacă apare angioedemul, administrarea sacubitril/valsartan trebuie întreruptă imediat și trebuie asigurate tratament și monitorizare adecvate până la remiterea completă și susținută a semnelor și simptomelor acestuia. Administrarea medicamentului nu trebuie reluată. În cazurile de angioedem confirmat, în care edemul a fost limitat la nivelul feței și buzelor, acesta a fost, în general, rezolvat, fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile în atenuarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. În cazurile în care sunt implicate limba, glota sau laringele, care pot cauza obstrucția căilor respiratorii, trebuie administrat prompt tratament adecvat, de exemplu, soluție cu adrenalină 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) și/sau măsurile necesare pentru asigurarea unor căi aeriene libere.

Nu au fost studiați pacienți cu antecedente de angioedem. Deoarece aceștia pot prezenta un risc mai mare de apariție a angioedemului, se recomandă precauție dacă sacubitril/valsartan este utilizat la acești pacienți. Sacubitril/valsartan este contraindicat la pacienții cu antecedente de angioedem aferent unui tratament anterior cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cu angioedem ereditar sau idiopatic (vezi pct. 4.3).

Pacienții de rasă neagră prezintă susceptibilitate crescută în ceea ce privește apariția angioedemului (vezi pct. 4.8).

### Pacienți cu stenoza arterei renale

Similar oricărui medicament care acționează asupra SRAA, sacubitril/valsartan poate crește uremia și creatinina plasmatică la pacienții cu stenoză bilaterală sau unilaterală a arterei renale. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu stenoza arterei renale și se recomandă monitorizarea funcției renale.

### Pacienți cu clasă funcțională New York Heart Association (NYHA) IV

Trebuie procedat cu precauție la inițierea administrării sacubitril/valsartan la pacienții cu clasă funcțională NYHA IV din cauza experienței clinice limitate la această grupă de pacienți.

### Peptida natriuretică de tip B (BNP)

BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan deoarece este un substrat al neprilizinei (vezi pct. 5.1).

### Pacienții cu insuficiență hepatică

Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori AST/ALT mai mari decât dublul limitei superioare normale. La acești pacienți, expunerea poate fi crescută și siguranța nu este stabilită. Prin urmare, Entresto trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2). Sacubitril/valsartan este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3).

### Tulburări psihice

Evenimentele psihice, precum halucinațiile, paranoia și tulburările de somn, în contextul evenimentelor psihotice, au fost asociate cu administrarea sacubitril/valsartan. Dacă un pacient prezintă astfel de evenimente, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu sacubitril/valsartan.

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 97 mg/103 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni care duc la o contraindicație

#### *Inhibitori ECA*

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu inhibitori ECA este contraindicată deoarece inhibarea concomitentă a neprilizinei (NEP) și ECA poate crește riscul apariției angioedemului. Sacubitril/valsartan nu trebuie administrat la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze din inhibitorul ECA. Tratamentul cu inhibitorul ECA nu trebuie început la mai puțin de 36 ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2 și 4.3).

#### *Aliskiren*

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (RFGe <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.3). Nu este recomandată asocierea sacubitril/valsartan cu inhibitori direcți ai reninei, cum este aliskiren (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu aliskiren poate fi asociată cu o frecvență mai ridicată a apariției reacțiilor adverse cum sunt hipotensiune arterială, hiperpotasemie și funcție renală redusă (inclusiv insuficiență renală acută) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Interacțiuni care duc la nerecomandarea utilizării concomitente

Sacubitril/valsartan conține valsartan. Prin urmare, nu trebuie administrat concomitent cu un alt medicament care conține BRA (vezi pct. 4.4).

### Interacțiuni care necesită măsuri de precauție

#### Substraturi OATP1B1 și OATP1B3, de exemplu, statine

Datele *in vitro* indicată faptul că sacubitril inhibă transportorii OATP1B1 și OATP1B3. Prin urmare, Entresto poate crește expunerea sistemică a substraturilor OATP1B1 și OATP1B3, cum sunt statinele. Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan a crescut  $C_{max}$  a atorvastatinei și a metaboliților acesteia cu până la de 2 ori și ASC cu până la de 1,3 ori. Trebuie procedat cu precauție atunci când sacubitril/valsartan se administrează concomitent cu statine. Nu a fost observată nicio interacțiune medicamentoasă relevantă din punct de vedere clinic atunci când simvastatina și Entresto au fost administrate concomitent.

#### Inhibitori PDE5, inclusiv sildenafil

Adăugarea unei doze unice de sildenafil la tratamentul cu sacubitril/valsartan, la starea de echilibru, la pacienții cu hipertensiune arterială, a fost asociată cu o reducere semnificativ mai mare a tensiunii arteriale comparativ cu administrarea sacubitril/valsartan în monoterapie. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție atunci când se începe administrarea sildenafil sau a altui inhibitor PDE5 la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan.

#### Potasiu

Administrarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (triamteren, amilorid), antagoniștilor de mineralocorticoizi (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă), suplimentelor de potasiu, substituenților de sare care conțin potasiu sau altor medicamente (cum este heparina), poate duce la creșteri ale potasemiei și creatininemiei. Se recomandă monitorizarea potasemiei dacă sacubitril/valsartan este administrat concomitent cu aceste substanțe (vezi pct. 4.4).

#### Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2)

La pacienții vârstnici, pacienții cu depleție de volum (inclusiv cei cărora li se administrează tratament cu diuretice) sau pacienții cu funcție renală compromisă, administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale. Prin urmare, monitorizarea funcției renale este recomandată atunci când se începe sau se modifică tratamentul la pacienții care utilizează sacubitril/valsartan și care utilizează concomitent AINS (vezi pct. 4.4).

#### Litiu

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatică și toxicității litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ECA sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv sacubitril/valsartan. Prin urmare, această asociere nu este recomandată. În cazul în care asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor plasmatică ale litiului. Dacă se administrează și un diuretic, riscul apariției toxicității litiului poate continua să crească.

#### Furosemid

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan și furosemid nu a avut efect asupra farmacocineticii sacubitril/valsartan, dar a scăzut  $C_{max}$  și ASC ale furosemid cu 50%, respectiv 28%. Deși un a avut loc o scădere relevantă a volumului de urină, excreția urinară a sodiului a scăzut în 4 ore și 24 ore de la administrarea concomitentă. Doza zilnică medie de furosemid a fost nemodificată comparativ cu valoarea inițială până la sfârșitul studiului PARADIGM-HF la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan.

### Nitrați, de exemplu, nitroglicerină

Nu a existat nicio interacțiune între sacubitril/valsartan și nitroglicerina administrată intravenos în ce privește scăderea tensiunii arteriale. Administrarea concomitentă de nitroglicerină și sacubitril/valsartan a fost asociată cu o diferență de tratament de frecvență cardiacă de 5 bpm comparativ cu administrarea de nitroglicerină în monoterapie. Un efect similar asupra frecvenței cardiace poate apărea atunci când sacubitril/valsartan este administrat concomitent cu nitrați cu administrare sublinguală, orală sau transdermică. În general, nu este necesară ajustarea dozei.

### Transportori OATP și MRP2

Metaboliții activi ai sacubitril (LBQ657) și valsartan sunt substraturi OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OAT3; valsartan este și un substrat MRP2. Prin urmare, administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu inhibitori ai OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (de exemplu, rifampicină, ciclosporină), OAT1 (de exemplu, tenofovir, cidofovir) sau MRP2 (de exemplu, ritonavir) poate crește expunerea sistemică la LBQ657 sau valsartan. Trebuie procedat cu precauție atunci când se începe sau se încheie tratamentul concomitent cu astfel de medicamente.

### Metformină

Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan cu metformină a scăzut cu 23% atât  $C_{max}$ , cât și ASC ale metforminei. Relevanța clinică a acestor date este necunoscută. Prin urmare, atunci când se începe tratamentul cu sacubitril/valsartan la pacienții cărora li se administrează metformină, trebuie evaluat status-ul clinic al pacientului.

### Fără interacțiuni semnificative

Nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic atunci când sacubitril/valsartan a fost administrat concomitent cu digoxină, warfarină, hidroclorotiazidă, amlodipină, omeprazol, carvedilol sau o combinație de levonorgestrel/etinil estradiol.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Administrarea sacubitril/valsartan în primul trimestru de sarcină nu este recomandată și este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3).

### Valsartan

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogenității după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Dat fiind că nu există date epidemiologice controlate privind riscul asociat administrării BRA, pot exista riscuri similare asociate cu această clasă de medicamente. Dacă tratamentul continuu cu BRA nu este considerat esențial, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil stabilit de siguranță privind administrarea în timpul sarcinii. Atunci când este stabilită sarcina, tratamentul cu BRA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat tratament alternativ. Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu BRA în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală redusă, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate la nou-născut (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie).

Dacă a avut loc expunere la BRA începând cu al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea cu ultrasunete a funcției renale și a craniului. Copiii ale căror mame au utilizat BRA trebuie monitorizați atent pentru a se depista apariția hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3).



### Sacubitril

Nu există date obținute din administrarea sacubitril la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

### Sacubitril/valsartan

Nu există date obținute din administrarea sacubitril/valsartan la femeile gravide. Studiile la animale cu Entresto au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sacubitril/valsartan se excretă în laptele uman. Componentele Entresto, sacubitril și valsartan, au fost eliminate în laptele femelelor de șobolan care alăptau (vezi pct. 5.3). Din cauza riscului posibil de apariție a reacțiilor adverse asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, acesta nu este recomandat în timpul alăptării. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau dacă se întrerupe administrarea Entresto pe parcursul alăptării, având în vedere importanța administrării sacubitril/valsartan pentru mamă.

### Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele sacubitril/valsartan asupra fertilității umane. Nu a fost demonstrată afectarea fertilității în studiile la șobolan, masculi și femele (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Sacubitril/valsartan are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, trebuie avut în vedere faptul că, ocazional, pot apărea amețeli sau fatigabilitate.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la adulți în timpul tratamentului cu sacubitril/valsartan au fost hipotensiunea arterială (17,6%), hiperpotasemia (11,6%) și insuficiența renală (10,1%) (vezi pct. 4.4). La pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, s-a raportat angioedemul (0,5%) (vezi descrierea anumitor reacții adverse).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și apoi după frecvență, cu cele mai frecvente menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2 Lista reacțiilor adverse**

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Categoria de frecvență
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Anemie	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hiperpotasemie*	Foarte frecvente
	Hipopotasemie	Frecvente
	Hipoglicemie	Frecvente
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări psihice</b>	Halucinații**	Rare
	Tulburări de somn	Rare
	Paranoia	Foarte rare
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Sincopă	Frecvente
	Amețeli posturale	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Vertij	Frecvente
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipotensiune arterială*	Foarte frecvente
	Hipotensiune arterială ortostatică	Frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Tuse	Frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Gastrită	Frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii	Mai puțin frecvente
	Angioedem*	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Insuficiență renală*	Foarte frecvente
	Insuficiență renală (insuficiență renală, insuficiență renală acută)	Frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Fatigabilitate	Frecvente
	Astenie	Frecvente

\* Descrierea anumitor reacții adverse.

\*\* Inclusiv halucinații auditive și vizuale.

## Descrierea anumitor reacții adverse

### Angioedem

A fost raportat angioedem la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan. În PARADIGM-HF, angioedemul a fost raportat la 0,5% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, comparativ cu 0,2% la pacienții tratați cu enalapril. O incidență mai mare a angioedemului a fost observată la pacienții de rasă neagră tratați cu sacubitril/valsartan (2,4%) și enalapril (0,5%) (vezi pct. 4.4).

### Hiperpotasemie și concentrații crescute ale potasiului

În PARADIGM-HF, au fost raportate hiperpotasemia și concentrații plasmaticice ale potasiului >5,4 mmol/l la 11,6% și 19,7% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, respectiv la 14,0% și 21,1% dintre pacienții tratați cu enalapril.

### Tensiune arterială

În PARADIGM-HF, au fost raportate hipotensiune arterială și hipotensiune arterială sistolică relevantă din punct de vedere clinic (<90 mmHg și scădere față de valoare inițială >20 mmHg) la 17,6% și la 4,76% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu 11,9% și 2,67% dintre pacienții tratați cu enalapril.

### Insuficiență renală

În PARADIGM-HF, insuficiența renală a fost raportată la 10,1% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan și la 11,5% dintre pacienții tratați cu enalapril.

## Copii și adolescenți

În studiul PANORAMA-HF, siguranța sacubitril/valsartan a fost evaluată într-un studiu randomizat, controlat activ, cu durata de 52 săptămâni, la 375 pacienți copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă (IC), cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani, comparativ cu enalapril. Profilul de siguranță observat la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani, care au primit tratament cu sacubitril/valsartan a fost similar cu cel observat la pacienții adulți. Datele de siguranță la pacienții cu vârstă de la 1 lună până la <1 an au fost limitate.

Sunt disponibile date limitate de siguranță la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică moderată sau insuficiență renală moderată până la severă.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Au fost studiate și au fost bine tolerate o doză unică de 583 mg sacubitril/617 mg valsartan și doze multiple de 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 zile) la voluntari adulți sănătoși.

Hipotensiunea arterială este cel mai probabil simptom al supradozajului cauzat de efectele sacubitril/valsartan de scădere a tensiunii arteriale. Trebuie asigurat tratament simptomatic.

Este improbabil ca acest medicament să fie eliminat prin hemodializă din cauza potențialului său mare de legare de proteine (vezi pct. 5.2).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA), alte asocieri, codul ATC: C09DX04

#### Mecanism de acțiune

Sacubitril/valsartan prezintă mecanismul de acțiune al unui inhibitor simultan al neprilizinei și al receptorilor angiotensinei, inhibând simultan neprilizina (endopeptidază neutrală; NEP) prin intermediul LBQ657, metabolitul activ al predecesorului sacubitril, și blocând receptorul de tip 1 al angiotensinei II prin intermediul valsartan. Beneficiile cardiovasculare complementare ale sacubitril/valsartan la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt atribuite potențării peptidelor care sunt degradate de neprilizină, cum sunt peptidele natriuretice (PN), de LBQ657 și de inhibarea simultană de către valsartan a efectelor ale angiotensinei II. PN își exercită efectele prin activarea receptorilor legați de membrană și cuplați la guanilil ciclază, determinând concentrații crescute ale guanozinei monofosfat ciclice 2 (cGMP), ceea ce poate determina vasodilația, natriureza și diureza, o rată de filtrare glomerulară crescută și flux sanguin renal crescut, inhibarea eliberării reninei și a aldosteronului, reducerea activității simpatice și efecte antihipertrofice și antifibrotice.

Valsartan inhibă efectele negative cardiovasculare și renale ale angiotensinei II, blocând selectiv receptorul AT1 și, de asemenea, inhibând eliberarea aldosteronului dependent de angiotensina II. Aceasta împiedică activarea susținută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron care poate duce la vasoconstricție, retenție de sodium la nivel renal și retenție de lichide, activarea creșterii și proliferării celulare și remodelare cardiovasculară maladaptativă ulterioară.

#### Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale sacubitril/valsartan au fost evaluate după administrarea de doze unice și doze multiple la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență cardiacă, care sunt conforme cu inhibarea simultană a neprilizinei și blocarea SRAA. În cadrul unui studiu controlat cu valsartan, cu durata de 7 zile, la pacienți cu fracție de ejeție redusă (ICFER), administrarea sacubitril/valsartan a dus la o creștere a natriurezei, o valoare a cGMP crescută în urină și concentrații plasmatice scăzute ale peptidei natriuretice proatriale din regiunea mediană (MR-proANP) și ale peptidei natriuretice prohormon N-terminal de la nivel cerebral (NT-proBNP) comparativ cu valsartan. Într-un studiu cu durata de 21 zile la pacienți cu ICFER, sacubitril/valsartan a crescut semnificativ ANP și cGMP în urină și cGMP plasmatic și a scăzut NT-proBNP plasmatic, valorile de aldosteron și endotelină-1 comparativ cu valorile inițiale. De asemenea, receptorul AT1 a fost blocat, așa cum a fost demonstrat de o activitate plasmatică crescută a reninei și de concentrații plasmatice crescute de renină. În studiul PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan a scăzut valoarea NT-proBNP plasmatic și a crescut BNP plasmatic și cGMP din urină comparativ cu enalapril. În studiul PANORAMA-HF, s-a observat o scădere a NT-proBNP în săptămânile 4 și 12 pentru sacubitril/valsartan (40,2% și 49,8%) și enalapril (18,0% și 44,9%) comparativ cu momentul inițial. Nivelurile NT-proBNP au continuat să scadă pe durata studiului, cu o scădere de 65,1% pentru sacubitril/valsartan și 61,6% pentru enalapril în săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial. BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan deoarece este un substrat de neprilizinei (vezi pct. 4.4). NT-proBNP nu este un substrat de neprilizină și este, prin urmare, un biomarker mai adecvat.

Într-un studiu clinic complex, privind intervalul QTc, la subiecți sănătoși, de sex masculin, dozele unice de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan și 583 mg sacubitril/617 mg valsartan nu au avut efect asupra repolarizării cardiace.

Neprilizina este una dintre multele enzime implicate în clearance-ul  $\beta$ -amiloidului ( $A\beta$ ) de la nivel cerebral și din lichidul cefalorahidian (LCR). Administrarea sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan o dată pe zi timp de două săptămâni la subiecți sănătoși a fost asociată cu creșterea la nivelul lichidului cefalorahidian a  $A\beta$ 1-38 comparativ cu subiecții sănătoși tratați cu placebo; nu au existat modificări ale concentrațiilor  $A\beta$ 1-40 și 1-42 la nivelul lichidului cefalorahidian. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor date (vezi pct. 5.3).

#### Eficacitate și siguranță clinică

În unele publicații, se face referire la concentrațiile 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg și 97 mg/103 mg ca fiind 50 mg, 100 mg sau 200 mg.

#### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF a fost un studiu pivot, multinațional, randomizat, dublu-orb, de fază 3, la 8 442 pacienți, care a comparat sacubitril/valsartan cu enalapril, ambele administrate la pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică, clasele II-IV NYHA, și fracție redusă de ejeție (fracție de ejeție ventriculară stângă [FEVS]  $\leq 40\%$ , ulterior modificată la  $\leq 35\%$ ) pe lângă alt tratament pentru insuficiența cardiacă. Criteriul final principal a fost combinația dintre deces din cauze cardiovasculare (CV) sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace (IC). Pacienții cu TAS  $< 100$  mmHg, insuficiență renală severă (RFGe  $< 30$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>) și insuficiență hepatică severă au fost excluși în faza de screening și, prin urmare, nu au fost studiați prospectiv.

Înainte de participarea la studiu, pacienții au fost tratați corespunzător cu tratamentul standard care a inclus inhibitori ECA/BRA ( $>99\%$ ), beta blocante (94%), antagoniști de mineralocorticoizi (58%) și diuretice (82%). Durata mediană de urmărire a fost de 27 luni și pacienții au fost tratați timp de până la 4,3 ani.

Pacienților li s-a cerut să întrerupă administrarea tratamentului existent cu inhibitor ECA sau BRA și să înceapă o perioadă secvențială, unic oarbă, fără administrare de medicamente, în care li s-a administrat tratament cu enalapril 10 mg, de două ori pe zi, urmat de tratament unic orb cu sacubitril/valsartan 100 mg, de două ori pe zi, cu creșterea dozei la 200 mg, de două ori pe zi (vezi pct. 4.8 privind întreruperea administrării medicamentului în această perioadă). Apoi au fost randomizați pentru o perioadă dublu-orb a studiului, în care li s-a administrat fie sacubitril/valsartan 200 mg, fie enalapril 10 mg, de două ori pe zi [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

Vârsta medie a populației studiate a fost de 64 ani și 19% dintre participanți au avut 75 ani sau peste. La randomizare, 70% dintre pacienți au fost în clasa NYHA II, 24% au fost în clasele NYHA III și 0,7% au aparținut clasei IV. Valoarea medie a FEVS a fost de 29%, existând 963 (11,4%) pacienți cu FEVS inițial de  $>35\%$  și  $\leq 40\%$ .

În grupul în care s-a administrat sacubitril/valsartan, 76% dintre pacienți au rămas, la sfârșitul studiului, la doza țintă de 200 mg, de două ori pe zi, (doza medie zilnică de 375 mg). În grupul în care s-a administrat enalapril, 75% dintre pacienți au rămas, la sfârșitul studiului, la doza țintă de 10 mg, de două ori pe zi (doza medie zilnică de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan a fost superior față de enalapril, reducând riscul decesului din cauze cardiovasculare sau al spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace la 21,8% comparativ cu 26,5% la pacienții tratați cu enalapril. Scăderile riscului absolut au fost de 4,7% pentru obiectivul compus de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace, 3,1% numai pentru deces din cauze cardiovasculare și 2,8% numai pentru spitalizare din cauza insuficienței cardiace. Scăderea riscului relativ a fost de 20% față de enalapril (vezi Tabelul 3). Acest efect a fost observat devreme și s-a menținut pe întreaga durată a studiului (vezi Figura 1). Ambele componente au contribuit la reducerea riscului. Decesul brusc a reprezentat 45% din decesele din cauze cardiovasculare și a scăzut cu 20% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (rata de risc [RR] 0,80,  $p=0,0082$ ). Ischemia acută a reprezentat 26% din numărul deceselor cardiovasculare și a scăzut cu 21% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (RR 0,79,  $p=0,0338$ ).

Această reducere a riscului a fost observată constant în toate subgrupurile inclusiv: sex, vârstă, rasă, geografie, clasă NYHA (II/III), fracție de ejeție, funcție renală, antecedente de diabet zaharat sau hipertensiune arterială, tratament anterior pentru insuficiența cardiacă și fibrilații atriale.

Sacubitril/valsartan a îmbunătățit supraviețuirea, cu o reducere semnificativă de 2,8% a mortalității din toate cauzele (sacubitril/valsartan 17%, enalapril 19,8%). Reducerea riscului relativ a fost de 16% comparativ cu enalapril (vezi Tabelul 3).

**Tabelul 3 Efectul tratamentului pentru criteriul final principal compus, componentele sale și mortalitatea din toate cauzele într-o perioadă mediană de urmărire de 27 luni**

	<b>Sacubitril/ valsartan N=4 187<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Enalapril N=4 212<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Risc relativ (ÎI 95%)</b>	<b>Reducere a riscului relativ</b>	<b>valoare p ***</b>
Criteriu final principal compus, deces din cauze cardiovasculare și spitalizări din cauza insuficienței cardiace*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Componentele individuale ale criteriului final primar compus</b>					
Deces din cauze cardiovasculare**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prima spitalizare din cauza insuficienței cardiace	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Criteriu final secundar</b>					
Mortalitate din toate cauzele	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

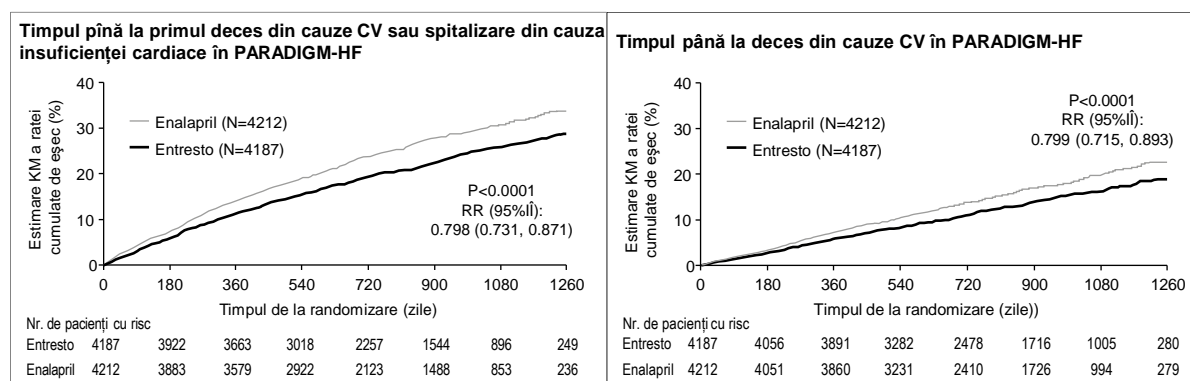
\*Criteriul final principal a fost definit ca fiind timpul până la primul eveniment sub forma decesului din cauze CV sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace.

\*\*Decesul din cauze CV include toți pacienții care au decedat până la data centralizării datelor, indiferent de spitalizările anterioare.

\*\*\*Valoare p unilaterală

<sup>#</sup> Set complet de analize

**Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru criteriul final principal compus și componenta deces din cauze CV**



### TITRATION

TITRATION a fost un studiu privind siguranța și tolerabilitatea, cu durata de 12 săptămâni, la 538 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (clasa NYHA II–IV) și disfuncție sistolică (fracție de ejeție ventriculară stângă  $\leq 35\%$ ), cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-au administrat doze variabile de inhibitori ECA sau BRA anterior înrolării în studiu. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de sacubitril/valsartan de 50 mg de două ori pe zi, care a fost crescută până la 100 mg de două ori pe zi, apoi până la doza țintă de 200 mg de două ori pe zi, în cadrul unei scheme de dozare de 3 sau 6 săptămâni.

Un număr mai mare de pacienți cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-a administrat tratamentul la o doză mai mică (echivalentul a  $< 10$  mg enalapril/zi) au putut atinge și menține doza de sacubitril/valsartan 200 mg când aceasta a fost crescută pe durata a 6 săptămâni (84,8%) comparativ cu 3 săptămâni (73,6%). Per total, 76% dintre pacienți au atins și menținut o doză-țintă de sacubitril/valsartan 200 mg de două ori pe zi, fără întreruperea dozei sau scăderea acesteia într-o perioadă de 12 săptămâni.

### Copii și adolescenți

#### PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, un studiu de fază 3, a fost un studiu multinațional, randomizat, dublu-orb, care a comparat sacubitril/valsartan și enalapril la 375 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 18$  ani cu insuficiență cardiacă datorată disfuncției sistolice sistemice a ventriculului stâng (FEVS  $\leq 45\%$  sau fracție de scurtare  $\leq 22,5\%$ ). Obiectivul principal a fost de a determina dacă sacubitril/valsartan a fost superior enalaprilului la pacienții copii cu IC, pe o durată de tratament de 52 săptămâni, pe baza unui obiectiv final de clasificare globală. Obiectivul final principal global a fost derivat prin clasificarea pacienților (rezultat de la cel mai slab la cel mai bun) pe baza evenimentelor clinice, cum sunt exitus, inițierea suportului vital mecanic, includerea pe lista pentru transplant cardiac urgent, agravarea IC, măsurări ale capacității funcționale (scorurile NYHA/ROSS) și simptomele IC raportate de pacient (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pacienții cu ventricul drept sistemic sau ventricul unic și pacienții cu cardiomiopatie restrictivă sau hipertrofică au fost excluși din studiu. Doza țintă de întreținere pentru sacubitril/valsartan a fost de 2,3 mg/kg de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 1$  an și 3,1 mg/kg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și  $< 18$  ani, cu o doză maximă de 200 mg de două ori pe zi. Doza țintă de întreținere pentru enalapril a fost de 0,15 mg/kg de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 1$  an și 0,2 mg/kg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și  $< 18$  ani, cu o doză maximă de 10 mg de două ori pe zi.

În cadrul studiului, 9 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 1$  an, 61 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 an și  $< 2$  ani, 85 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 2 și  $< 6$  ani și 220 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 6 și  $< 18$  ani. La momentul inițial, 15,7% dintre pacienți au fost clasa I NYHA/ROSS, 69,3% au fost clasa II, 14,4% au fost clasa III și 0,5% au fost clasa IV. Valoarea medie a FEVS a fost de 32%. Cele mai frecvente cauze care au stat la baza insuficienței cardiace au fost legate de cardiomiopatie (63,5%). Înainte de participarea la studiu, pacienții au fost tratați cel mai frecvent cu inhibitori ECA/BRA (93%), beta-blocante (70%), antagoniști ai aldosteronului (70%) și diuretice (84%).

Cotele Mann-Whitney ale obiectivului final primar pentru clasificare globală au fost de 0,907 (Î 95% 0,72, 1,14), numeric în favoarea sacubitril/valsartan (vezi Tabelul 4). Sacubitril/valsartan și enalapril au prezentat îmbunătățiri relevante clinic comparabile, ale obiectivelor finale secundare ale clasei NYHA/ROSS și ale modificării scorului PGIS, comparativ cu valoarea inițială. La săptămâna 52, modificările clasei funcționale NYHA/ROSS față de valoarea inițială au fost: îmbunătățite la 37,7% și 34,0%; neschimbate în 50,6% și 56,6%; agravate la 11,7% și 9,4% dintre pacienți pentru sacubitril/valsartan, respectiv enalapril. În mod similar, modificările scorului PGIS față de valoarea inițială au fost: îmbunătățite la 35,5% și 34,8%; nemodificate în 48,0% și 47,5%; agravate la 16,5% și 17,7% dintre pacienții tratați sacubitril/valsartan, respectiv enalapril. NT proBNP a fost redus substanțial față de valoarea inițială în ambele grupuri de tratament. Amploarea reducerii NT-proBNP la administrarea Entresto a fost similară cu cea observată la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă din PARADIGM-HF. Deoarece sacubitril/valsartan a îmbunătățit rezultatele și a redus NT-proBNP în PARADIGM-HF, reducerile NT-proBNP cuplate cu îmbunătățirile simptomatice și funcționale față de momentul inițial observate în PANORAMA-HF au fost considerate o bază rezonabilă pentru a deduce beneficiile clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă la copii și adolescenți. Au fost prea puțini pacienți cu vârsta sub 1 an pentru a evalua eficacitatea sacubitril/valsartan la această grupă de vârstă.

**Tabelul 4 Efectul tratamentului pentru obiectivul final principal pentru clasificare globală în PANORAMA-HF**

	<b>Sacubitril/valsartan N=187</b>	<b>Enalapril N=188</b>	<b>Efectul tratamentului</b>
<b>Obiectivul final principal pentru clasificare globală</b>	Probabilitatea unui rezultat favorabil (%)*	Probabilitatea unui rezultat favorabil (%)*	Cote Mann- Whitney** (Î 95%)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

\* Probabilitatea unui rezultat favorabil sau probabilitatea Mann-Whitney (MWP) privind un tratament dat a fost estimată pe baza procentajului de punctaj în comparații pe perechi a scorului global între pacienții tratați cu sacubitril/valsartan față de pacienții tratați cu enalapril (fiecare scor mai mare se consideră un punct și fiecare scor egal se consideră o jumătate de punct).

\*\*Cotele Mann Whitney au fost calculate conform MWP estimat pentru enalapril împărțit la MWP estimat pentru sacubitril/valsartan, cu cote <1 în favoarea sacubitril/valsartan și >1 în favoarea enalapril.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valsartanul conținut de sacubitril/valsartan are o biodisponibilitate mai mare decât valsartanul din alte comprimate puse pe piață; 26 mg, 51 mg și 103 mg de valsartan în sacubitril/valsartan sunt echivalente cu valsartan 40 mg, 80 mg, respectiv 160 mg valsartanul din alte medicamente puse pe piață.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica sacubitril/valsartan a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă cu vârsta de la 1 lună până la <1 an și de la 1 an până la <18 ani și a indicat faptul că profilul farmacocinetic al sacubitril/valsartan la pacienții copii și adolescenți și la cei adulți este similar.

### Adulți

#### Absorbție

După administrarea orală, sacubitril/valsartan se disociază în valsartan și precursorul sacubitril. Sacubitril este în continuare metabolizat în metabolitul activ LBQ657. Acestea ating concentrații plasmatiche maxime în 2 ore, 1 oră, respectiv 2 ore. Biodisponibilitatea orală absolută a sacubitril și valsartan este estimată la peste 60%, respectiv 23%.



După administrarea dozei de sacubitril/valsartan de două ori pe zi, concentrațiile sacubitril, LBQ657 și valsartan la starea de echilibru sunt atinse în trei zile. La starea de echilibru, sacubitril și valsartan nu se acumulează în mod semnificativ în timp de LBQ657 se acumulează de 1,6 ori. Administrarea împreună cu alimente nu are un impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerilor sistemice ale sacubitril, LBQ657 și valsartan. Sacubitril/valsartan poate fi administrat cu sau fără alimente.

#### Distribuție

Sacubitril, LBQ657 și valsartan se leagă la un nivel ridicat de proteinele plasmatică (94-97%). Pe baza comparației expunerilor plasmatică și în lichidul cefalorahidian, LBQ657 trece bariera hematoencefalică într-o măsură limitată (0,28%). Volumul aparent mediu de distribuție al valsartan și sacubitril a fost de 75 litri până la respectiv 103 litri.

#### Metabolizare

Sacubitril este convertit în LBQ657 de carboxilesterazele 1b și 1c; LBQ657 nu este metabolizat în continuare într-o măsură semnificativă. Valsartan este metabolizat la nivel minim, deoarece numai aproximativ 20% din doza se regăsește sub formă de metaboliți. A fost identificat un metabolit hidroxil al valsartanului în plasmă, la concentrații reduse (<10%).

Deoarece metabolismul sacubitril și valsartan mediat de enzimele CYP450 este minim, nu se anticipează ca administrarea concomitentă cu medicamente care au impact asupra enzimelor CYP450 să aibă impact asupra farmacocineticii.

Studiile *in vitro* privind metabolizarea indică faptul că potențialul de interacțiune cu medicamente pe bază de enzime CYP450 este redus, dat fiind că metabolizarea sacubitril/valsartan prin enzimele CYP450 este limitată. Sacubitril/valsartan nu induce sau inhibă enzimele CYP450.

#### Eliminare

După administrarea orală, 52-68% din sacubitril (în principal, sub formă de LBQ657) și ~13% din valsartan și metaboliții săi se elimină în urină; 37-48% din sacubitril (în principal, sub formă de LBQ657) și 86% din valsartan și metaboliții săi se elimină în materiile fecale.

Sacubitril, LBQ657 și valsartan se elimină din plasmă, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică ( $T_{1/2}$ ) de aproximativ 1,43 ore, 11,48 ore, respectiv 9,90 ore.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica sacubitril, LBQ657 și valsartan a fost aproximativ lineară în intervalul de dozare al sacubitril/valsartan de 24 mg sacubitril/26 mg valsartan la 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență renală

A fost observată o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la LBQ657 la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă, și la expunerea la valsartan la pacienții cu insuficiență renală severă. Expunerea la LBQ657 la pacienții cu insuficiență renală moderată ( $30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2 \leq \text{RFGe} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$ ) și severă ( $15 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2 \leq \text{RFGe} < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$ ) a fost de 1,4, respectiv 2,2 ori mai mare comparativ cu pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2 \leq \text{RFGe} < 90 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$ ), acesta fiind cel mai mare grup de pacienți înrolați în PARADIGM-HF. Expunerea la valsartan a fost similară la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă comparativ cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Nu au fost efectuate studii la pacienții care efectuează dializă. Cu toate acestea, LBQ657 și valsartan se leagă la un nivel ridicat de proteinele plasmatică și, prin urmare, este improbabil ca acestea să fie eliminate eficient prin dializă.

### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, expunerile sacubitril au crescut de 1,5 și 3,4 ori, cele ale LBQ657 au crescut de 1,5 și 1,9 ori și ale valsartan au crescut de 1,2 și 2,1 ori, comparativ cu expunerile subiecților sănătoși. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, expunerile concentrațiilor libere de LBQ657 au crescut cu 1,47, respectiv 3,08 ori, iar expunerile concentrațiilor libere de valsartan au crescut de 1,09, respective 2,20 ori, comparativ cu subiecți sănătoși compatibili. Sacubitril/valsartan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Efectul sexului

Farmacocinetica sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 și valsartan) este similară la subiecți bărbați și femei.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice (inclusiv studii privind componentele sacubitril și valsartan și/sau sacubitril/valsartan) nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și fertilitatea.

### Fertilitatea, reproducerea și dezvoltarea

Tratamentul cu sacubitril/valsartan în timpul organogenezei a dus la un nivel crescut al letalității embriofetale, la șobolan, la doze  $\geq 49$  mg sacubitril/51 mg valsartan/kg și zi ( $\leq 0,72$  ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) și la iepure, la doze de  $\geq 4,9$  mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg și zi (2 ori și 0,03 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC a valsartan, respectiv a LBQ657). Acesta este teratogen conform incidențe reduse a hidroencefaliei fetale, asociate cu doze maternelor toxice, observate la iepure, la o doză de sacubitril/valsartan de  $\geq 4,9$  mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg și zi. Au fost observate anomalii cardiovasculare (în principal, cardiomegalie) la feteșii de iepure, la doze non-toxice pentru mamă (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg și zi). S-a observat o creștere ușoară a două variații scheletice la făt (sternebre anormale, osificare bipartită a sternebrelor) la iepuri, la administrarea unei doze de sacubitril/valsartan de 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg și zi. Reacțiile adverse embriofetale ale sacubitril/valsartan sunt atribuite activității de blocare a receptorilor angiotensinei (vezi pct. 4.6).

Tratamentul cu sacubitril în timpul organogenezei a determinat letalitate și toxicitate embrio-fetală (masă corporală fetală scăzută și malformații ale scheletului) la iepuri, la doze asociate cu toxicitatea maternă (500 mg/kg și zi; de 5,7 ori doza maximă recomandată la om pe baza ASC LBQ657). S-a observat o ușoară întârziere generalizată a osificării la doze de  $>50$  mg/kg și zi. Aceasta nu este considerată adversă. Nu s-au observat dovezi ale toxicității embrio-fetale sau teratogenitate la șobolanii tratați cu sacubitril. Valoarea la care nu s-au observat reacții adverse embrio-fetale pentru sacubitril a fost de minimum 750 mg/kg și zi la șobolan și 200 mg/kg și zi la iepure (2,2 ori doza maximă recomandată la om pe baza ASC LBQ657).

Studiile privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan, efectuate cu sacubitril, la doze mari de până la 750 mg/kg și zi (2,2 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) și valsartan la doze de până la 600 mg/kg și zi (0,86 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) indică faptul că tratamentul cu sacubitril/valsartan administrat în timpul organogenezei, sarcinii și alăptării poate afecta dezvoltarea și supraviețuirea puilor.

## Alte date preclinice

### Sacubitril/valsartan

Efectele sacubitril/valsartan asupra concentrațiilor  $\beta$ -amiloidului în lichidul cefalorahidian și creier au fost evaluate la maimuțe cynomolgus tinere (2-4 ani), cu administrarea sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg și zi) timp de două săptămâni. În acest studiu, clearance-ul  $A\beta$  din lichidul cefalorahidian la maimuțele cynomolgus a fost redus, crescând valorile  $A\beta_{1-40}$ , 1-42 și 1-38 din lichidul cefalorahidian ; nu a existat o creștere corespunzătoare a valorilor  $A\beta$  în creier. Au fost observate creșteri ale valorilor  $A\beta_{1-40}$  și 1-42 în lichidul cefalorahidian într-un studiu la om, cu durata de două săptămâni, la voluntari sănătoși (vezi pct. 5.1). Suplimentar, într-un studiu de toxicologie la maimuțele cynomolgus tratate cu sacubitril/valsartan la o doză de 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg și zi timp de 39 săptămâni, nu au existat dovezi privind prezența plăcilor amiloide în creier. Cu toate acestea, conținutul amiloid nu a fost măsurat cantitativ în acest studiu.

### Sacubitril

La șobolanii tineri tratați cu sacubitril (zilele 7 la 70 după naștere), a existat o scădere a dezvoltării masei osoase și a alungirii oaselor corespunzătoare vârstei la un nivel de aproximativ dublu al expunerii ASC la metabolitul activ al sacubitril, LBQ657, la doza clinică de 3,1 mg/kg de două ori zilnic de sacubitril/valsartan pentru copii și adolescenți. Mecanismul acestor constatări la șobolanii tineri și, în consecință, relevanța la populația de copii și adolescenți sunt necunoscute. Un studiu efectuat la șobolanii adulți a evidențiat un efect tranzitoriu minim asupra densității minerale osoase, dar nu și asupra oricăror altor parametri relevanți pentru creșterea osoasă, ceea ce a sugerat că sacubitril nu are un efect relevant la nivel osos la pacienții adulți în condiții normale. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interferență ușoară și tranzitorie a sacubitril în faza inițială a vindecării fracturilor la adulți. Datele clinice la pacienții copii și adolescenți (studiul PANORAMA-HF) nu au evidențiat faptul că sacubitril/valsartan are un impact asupra greutatei corporale, înălțimii, circumferinței capului și incidenței fracturilor. Densitatea osoasă nu a fost măsurată în studiu. Totuși, nu sunt disponibile date pe termen lung la copii și adolescenți privind creșterea (osoasă) și incidența fracturilor.

### Valsartan

La șobolanii tineri tratați cu valsartan (zilele 7 la 70 după naștere), doze mici de 1 mg/kg și zi au produs modificări renale ireversibile persistente care au constat în nefropatie tubulară (uneori însoțită de necroză epitelială tubulară) și dilatare pelviană. Aceste modificări renale reprezintă un efect farmacologic exagerat anticipat care convertește inhibitorii enzimei și blocanții de tip 1 ai angiotensinei II; astfel de efecte sunt observate dacă șobolanii sunt tratați în primele 13 zile de viață. Această perioadă coincide cu 36 săptămâni de gestație la om, care ocazional se poate prelungi până la 44 săptămâni de la concepție la om. Maturizarea renală funcțională este un proces în curs în primii ani de viață la om. Ca urmare, nu poate fi exclusă o relevanță clinică la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 1 an, în timp ce datele preclinice nu indică existența unei probleme de siguranță pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta de peste 1 an.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul granulei

Celuloză microcristalină  
Hidroxipropilceluloză  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Talc

#### Învelișul filmat

Copolimer bazic butilat metacrilat  
Talc  
Acid stearic  
Laurilsulfat de sodiu

#### Componenta învelișului capsulei

#### *Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)

#### *Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)

#### Cerneală de inscripționare

Shellac  
Propilenglicol  
Oxid roșu de fer (E172)  
Soluție de amoniac (concentrată)  
Hidroxid de potasiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PA/Al/PVC

Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare

Mărime de ambalaj: 60 capsule

Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare

Mărime de ambalaj: 60 capsule

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Utilizarea la copii și adolescenți

Pacienții și aparținătorii trebuie instruiți să deschidă cu atenție capsula(ele) pentru a evita vărsarea sau dispersarea conținutului capsulei în aer. Se recomandă să se țină capsula în poziție verticală cu capacul colorat în sus și să se tragă capacul de pe corpul capsulei.

Conținutul capsulei trebuie presărat pe 1 până la 2 lingurițe de alimente moi într-un recipient mic.

Alimentele care conțin granule trebuie consumate imediat.

Învelișurile goale ale capsulei trebuie aruncate imediat.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare

EU/1/15/1058/024

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iunie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

#### Comprimate filmate

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Germania

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

#### Granule în capsule care se deschid la utilizare

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.



## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat 24 mg/26 mg conține sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate  
20 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
196 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1058/001	28 comprimate filmate
EU/1/15/1058/008	14 comprimate filmate
EU/1/15/1058/009	20 comprimate filmate
EU/1/15/1058/010	56 comprimate filmate
EU/1/15/1058/018	196 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat 24 mg/26 mg conține sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 196 (7 cutii a 28) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1058/017      196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat 24 mg/26 mg conține sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

28 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1058/017      196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 24 mg/26 mg comprimate  
sacubitril/valsartan

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat 49 mg/51 mg conține sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate  
20 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
196 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat 49 mg/51 mg conține sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 168 (3 cutii a 56) comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 196 (7 cutii a 28) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1058/004	168 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 56)
EU/1/15/1058/013	196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat 49 mg/51 mg conține sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

28 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa.  
56 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1058/004	168 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 56)
EU/1/15/1058/013	196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 49 mg/51 mg comprimate  
sacubitril/valsartan

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat 97 mg/103 mg conține sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate  
20 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
196 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat 97 mg/103 mg conține sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 168 (3 cutii a 56) comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 196 (7 cutii a 28) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1058/007	168 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 56)
EU/1/15/1058/016	196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat 97 mg/103 mg conține sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

28 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa.  
56 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1058/007	168 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 56)
EU/1/15/1058/016	196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 97 mg/103 mg comprimate  
sacubitril/valsartan

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 4 granule echivalentul a sacubitril 6,1 mg și valsartan 6,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule în capsule care se deschid la utilizare

60 capsule fiecare conținând 4 granule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Deschideți capsula și presărați conținutul pe alimente.  
Nu înghițiți capsulele.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/15/1058/023      60 capsule fiecare conținând 4 granule

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 6 mg/6 mg granule

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule  
sacubitril/valsartan

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

A nu se înghiți capsulele.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare  
sacubitril/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 10 granule echivalentul a sacubitril 15,18 mg și valsartan 16,07 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule în capsule care se deschid la utilizare

60 capsule fiecare conținând 10 granule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Deschideți capsula și presărați conținutul pe alimente.  
Nu înghițiți capsula.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1058/024      60 capsule fiecare conținând 10 granule

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entresto 15 mg/16 mg granule

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule  
sacubitril/valsartan

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

A nu se înghiți capsulele.



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate**  
**Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate**  
**Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate**  
sacubitril/valsartan

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Entresto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Entresto
3. Cum să luați Entresto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Entresto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Entresto și pentru ce se utilizează**

Entresto este un medicament pentru inimă care conține un inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei. Acesta eliberează două substanțe active, sacubitril și valsartan.

Entresto este utilizat pentru tratarea unui tip de insuficiență cardiacă de lungă durată la adulți, copii și adolescenți (cu vârsta de un an și peste această vârstă).

Acest tip de insuficiență cardiacă apare atunci când inima este slăbită și nu poate pompa suficient sânge la plămâni și restul organismului. Cele mai frecvente simptome ale insuficienței cardiace sunt senzație de lipsă de aer, oboseală și umflare a gleznelor.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Entresto

### Nu luați Entresto

- dacă sunteți alergic la sacubitril, valsartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă luați un alt tip de medicament numit inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, enalapril, lisinopril sau ramipril), care este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau insuficienței cardiace. Dacă ați luat un inhibitor ECA, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată înainte de a începe să luați Entresto (vezi „Entresto împreună cu alte medicamente”).
- dacă ați avut vreodată o reacție numită angioedem (umflare rapidă sub piele în zona feței, gâtului, brațelor și picioarelor, care poate amenința viața dacă umflarea la nivelul gâtului blochează căile aeriene) atunci când luați un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) (cum sunt valsartan, telmisartan sau irbesartan).
- dacă ați avut în trecut angioedem, care este ereditar sau de cauză necunoscută (idiopatic).
- dacă aveți diabet zaharat sau o funcție afectată a rinichilor și sunteți tratat cu un medicament care conține aliskiren și care scade tensiunea arterială (vezi „Entresto împreună cu alte medicamente”).
- dacă aveți boală severă de rinichi.
- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni (vezi „Sarcina și alăptarea”).

**Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește, nu luați Entresto și adresați-vă medicului dumneavoastră.**

### Atenționări și precauții

Înainte să luați sau când luați Entresto, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă sunteți tratat cu un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) sau aliskiren (vezi „Nu luați Entresto”).
- dacă ați avut vreodată angioedem (vezi „Nu luați Entresto” și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- dacă aveți tensiune arterială mică sau luați orice alte medicamente care scad tensiunea arterială (de exemplu, un medicament care crește producerea de urină (diuretic)) sau aveți vărsături sau diaree, mai ales dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste sau dacă aveți boală de rinichi sau tensiune arterială mică.
- dacă aveți o boală a rinichilor.
- dacă sunteți deshidratat.
- dacă artera dumneavoastră renală s-a îngustat.
- dacă aveți o boală a ficatului.
- dacă prezentați halucinații, paranoia sau modificări ale somnului în timp ce luați Entresto.
- dacă aveți hiperkaliemie (valori mari de potasiu în sânge).
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă, clasificată în clasa IV NYHA (nu puteți efectua nicio activitate fizică fără disconfort, și puteți avea simptome chiar și stare de repaus).

**Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Entresto.**

Este posibil ca, în timpul tratamentului cu Entresto, medicul dumneavoastră să verifice, la intervale regulate, cantitatea de potasiu și sodiu din sângele dumneavoastră. În plus, medicul dumneavoastră vă poate verifica tensiunea arterială la începutul tratamentului și la creșterea dozelor.

### Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 1 an deoarece nu a fost studiat la această categorie de vârstă. Pentru copiii cu vârsta de un an și peste această vârstă, cu o greutate corporală sub 40 kg, acest medicament va fi administrat sub formă de granule (în loc de comprimate).

## **Entresto împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Poate fi necesară modificarea dozei, luarea altor măsuri de precauție sau chiar oprirea administrării unuia dintre medicamente. Acest lucru are o importanță deosebită în cazul următoarelor medicamente:

- inhibitori ECA. Nu luați Entresto împreună cu inhibitori ECA. Dacă ați luat un inhibitor ECA, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată înainte de a începe să luați Entresto (vezi „Nu luați Entresto”). Dacă opriți administrarea Entresto, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată de Entresto înainte de a începe să luați un inhibitor ECA.
- alte medicamente utilizate pentru a trata insuficiența cardiacă sau pentru a scădea tensiunea arterială, cum sunt blocanți ai receptorilor angiotensinei sau aliskiren (vezi „Nu luați Entresto”).
- unele medicamente cunoscute sub denumirea de statine care sunt utilizate pentru a scădea valorile mari ale colesterolului (de exemplu, atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil or avanafil, care sunt medicamente utilizate pentru a trata disfuncția erectilă sau tensiunea pulmonară crescută.
- medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente de potasiu, substitute de sare care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiul și heparină.
- analgezice de tipul cunoscut sub denumirea de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) sau inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Cox-2). Dacă luați unul dintre aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice funcția rinichilor atunci când începeți sau vi se modifică tratamentul (vezi „Atenționări și precauții”).
- litiu, un medicament utilizat pentru a trata unele tipuri de boli psihice.
- furosemid, un medicament care aparține tipului de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produceți.
- nitroglicerină, un medicament utilizat pentru a trata angina pectoris.
- unele tipuri de antibiotice (grupa rifamicină), ciclosporină (utilizată pentru a preveni respingerea organelor transplantate) sau medicamente antivirale cum este ritonavir (utilizat pentru a trata HIV/SIDA).
- metformină, medicament utilizat pentru a trata diabetul zaharat.

**Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Entresto.**

## **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să opriți administrarea acestui medicament înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va prescrie un alt medicament în loc de Entresto.

Acest medicament nu este recomandat în primele luni de sarcină și nu trebuie luat atunci când sarcina are peste 3 luni deoarece poate avea efecte nocive grave asupra copilului dumneavoastră dacă este utilizat după a treia lună de sarcină.

### Alăptarea

Entresto nu este recomandat pentru mamele care alăptează. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe punctul de a începe alăptarea.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Înainte de a conduce un vehicul, de a folosi utilaje sau echipamente sau de a derula alte activități care necesită concentrare, asigurați-vă că știți cum vă afectează Entresto. Dacă vă simțiți amețit sau foarte obosit în timpul administrării acestui medicament, nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă sau nu folosiți alte unelte sau utilaje.

### **Entresto conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 97 mg/103 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum să luați Entresto**

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Adulți

De obicei, veți începe cu administrarea unui comprimat de 24 mg/26 mg sau 49 mg/51 mg de două ori pe zi (un comprimat dimineața și un comprimat seara). Medicul dumneavoastră va decide doza dumneavoastră inițială exactă în funcție de medicamentele pe care le-ați luat anterior și de tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va ajusta doza la intervale de 2-4 săptămâni în funcție de cum răspundeți la tratament până se stabilește doza optimă pentru dumneavoastră.

Doza țintă recomandată uzuală este de 97 mg/103 mg de două ori pe zi (un comprimat dimineața și un comprimat seara).

#### Copii și adolescenți (cu vârsta de 1 an și peste)

Medicul dumneavoastră (sau al copilului dumneavoastră) va decide doza inițială în funcție de greutatea corporală și de alți factori, inclusiv medicamentele administrate anterior. Medicul va ajusta doza la intervale de 2-4 săptămâni până când se găsește cea mai bună doză.

Entresto trebuie administrat de două ori pe zi (un comprimat dimineața și un comprimat seara).

Entresto comprimate filmate nu sunt destinate utilizării la copiii care cântăresc mai puțin de 40 kg. Pentru acești pacienți, este disponibil Entresto granule.

Pacienții care iau Entresto pot prezenta tensiune arterială mică (amețeli, stare de amețelă), o valoare mare a potasiului din sânge (care este depistat atunci când medicul efectuează analize ale sângelui) sau funcție redusă a rinichilor. Dacă apare oricare dintre acestea, medicul dumneavoastră poate reduce doza din orice alt medicament pe care îl luați, vă poate reduce temporar doza de Entresto sau poate întrerupe definitiv tratamentul dumneavoastră cu Entresto.

Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă. Puteți lua Entresto cu sau fără alimente. Nu se recomandă divizarea sau sfărâmarea comprimatelor.

#### **Dacă luați mai mult Entresto decât trebuie**

Dacă ați luat din greșeală prea multe comprimate Entresto sau dacă altcineva a luat comprimatele dumneavoastră, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Dacă prezentați amețeli severe și/sau leșin, spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil și întindeți-vă.

#### **Dacă uitați să luați Entresto**

Se recomandă să luați medicamentul la aceeași oră din zi. Totuși, dacă uitați să luați o doză, luați doza următoare la ora programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați Entresto**

Înteruperea tratamentului cu Entresto poate duce la agravarea bolii dumneavoastră. Nu întrerupeți administrarea medicamentului dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Unele reacții adverse pot fi grave.

- Opriți administrarea Entresto și solicitați imediat asistență medicală dacă ați observat orice umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, ceea ce poate cauza dificultăți la respirație sau înghițire. Acestea pot fi semne ale angioedemului (o reacție adversă mai puțin frecventă – poate afecta până la 1 din 100 persoane).

##### Alte reacții adverse posibile:

Dacă oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai jos devin grave, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

##### Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- tensiune arterială mică, care poate cauza apariția unor simptome de amețală (hipotensiune arterială)
- valoare crescută a potasiului din sânge, care apare la o analiză a sângelui (hiperkalemie)
- funcție scăzută a rinichilor (insuficiență renală)

##### Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tuse
- amețeli
- diaree
- cantitate scăzută a globulelor roșii din sânge, în urma unei analize a sângelui (anemie)
- oboseală (fatigabilitate)
- incapacitatea rinichilor de a funcționa adecvat (insuficiență renală (acută)
- valoare scăzută a potasiului din sânge, care apare la o analiză a sângelui (hipokaliemie)
- durere de cap
- leșin (sincopă)
- slăbiciune (astenie)
- stare de rău (greață)
- tensiune arterială mică (amețeli, stare de amețală) atunci când treceți de la poziția șezândă la poziția verticală
- gastrită (durere de stomac, greață)
- senzație de învârtire (vertij)
- cantitate scăzută a zahărului din sânge, în urma unei analize a sângelui (hipoglicemie)

##### Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- reacție alergică, însoțită de erupții pe piele și mâncărime (hipersensibilitate)
- amețeli atunci când se trece din poziția șezând în poziția verticală (amețeli posturale)
- valoare mică de sodiu în sânge, în urma unei analize a sângelui (hiponatremie)

##### Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- vedeți, auziți sau simțiți lucruri care nu există (halucinații)
- modificări ale somnului (tulburări de somn)

##### Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- paranoia

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Entresto

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne că s-a umblat la el.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Entresto

- Substanțele active sunt sacubitril și valsartan.
  - Fiecare comprimat filmat 24 mg/26 mg conține sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).
  - Fiecare comprimat filmat 49 mg/51 mg conține sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).
  - Fiecare comprimat filmat 97 mg/103 mg conține sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).
- Celelalte componente ale nucleului comprimatului sunt celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză cu substituție redusă, crosopovidonă, stearat de magneziu, talc și dioxid de siliciu coloidal anhidru (vezi sfârșitul pct. 2 „Entresto conține sodiu”).
- Învelișul comprimatelor de 24 mg/26 mg și 97 mg/103 mg conține hipromeloză, dioxid de titan (E171), Macrogol (4000), talc, oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).
- Învelișul comprimatelor de 49 mg/51 mg conține hipromeloză, dioxid de titan (E171), Macrogol (4000), talc, oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172).

### Cum arată Entresto și conținutul ambalajului

Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare alb-violet, cu „NVR” inscripționat pe o parte și „LZ” pe cealaltă parte. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare galben pal, cu „NVR” inscripționat pe o parte și „L1” pe cealaltă parte. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare roz-pal, cu „NVR” inscripționat pe o parte și „L11” pe cealaltă parte. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 15,1 mm x 6,0 mm.

Comprimatele sunt disponibile în ambalaje conținând 14, 20, 28, 56, 168 sau 196 comprimate și în ambalaje colective conținând 7 cutii, fiecare conținând câte 28 comprimate. Comprimatele de 49 mg/51 mg și 97 mg/103 mg sunt, de asemenea, disponibile în ambalaje colective conținând 3 ambalaje, fiecare conținând 56 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00



**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare**  
**Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare**  
sacubitril/valsartan

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră). Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Entresto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să luați Entresto
3. Cum să luați Entresto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Entresto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Entresto și pentru ce se utilizează

Entresto este un medicament pentru inimă care conține un inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei. Acesta eliberează două substanțe active, sacubitril și valsartan.

Entresto este utilizat pentru tratarea unui tip de insuficiență cardiacă de lungă durată la copii și adolescenți (cu vârsta de un an și peste această vârstă).

Acest tip de insuficiență cardiacă apare atunci când inima este slăbită și nu poate pompa suficient sânge la plămâni și restul organismului. Cele mai frecvente simptome ale insuficienței cardiace sunt senzație de lipsă de aer, oboseală și umflare a gleznelor.

## **2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să luați Entresto**

### **Nu luați Entresto**

- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți alergic la sacubitril, valsartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) luați un alt tip de medicament numit inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, enalapril, lisinopril sau ramipril), care sunt utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau insuficienței cardiace. Dacă ați luat un inhibitor ECA, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată înainte de a începe să luați Entresto (vezi „Entresto împreună cu alte medicamente”).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) ați avut vreodată o reacție numită angioedem (umflare rapidă sub piele în zona feței, gâtului, brațelor și picioarelor, care poate amenința viața dacă umflarea la nivelul gâtului blochează căile aeriene) atunci când luați un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) (cum sunt valsartan, telmisartan sau irbesartan).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) ați avut în trecut angioedem, care este ereditar sau de cauză necunoscută (idiopatic).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți diabet zaharat sau o funcție afectată a rinichilor și sunteți tratat cu un medicament care conține aliskiren și care scade tensiunea arterială (vezi „Entresto împreună cu alte medicamente”).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți boală severă de rinichi.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți gravidă în mai mult de 3 luni (vezi „Sarcina și alăptarea”).

**Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește, nu luați Entresto și adresați-vă medicului dumneavoastră.**

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați sau când luați Entresto, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți tratat cu un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) sau aliskiren (vezi „Nu luați Entresto”).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) ați avut vreodată angioedem (vezi „Nu luați Entresto” și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți tensiune arterială mică sau luați orice alte medicamente care scad tensiunea arterială (de exemplu, un medicament care crește producerea de urină (diuretic)) sau aveți vărsături sau diaree, mai ales dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste sau dacă aveți boală de rinichi sau tensiune arterială mică.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți o boală a rinichilor.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți deshidratat.
- dacă artera renală a dumneavoastră (sau a copilului dumneavoastră) s-a îngustat.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți o boală a ficatului.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) prezentați halucinații, paranoia sau modificări ale somnului în timp ce administrați Entresto.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți hiperkaliemie (valori mari de potasiu în sânge).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) suferiți de insuficiență cardiacă, clasificată ca clasa IV NYHA (nu puteți efectua nicio activitate fizică fără disconfort, și puteți avea simptome chiar și stare de repaus).

**Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Entresto.**

Este posibil ca, în timpul tratamentului cu Entresto, medicul dumneavoastră să verifice, la intervale regulate, cantitatea de potasiu și sodiu din sângele dumneavoastră. În plus, medicul dumneavoastră vă poate verifica tensiunea arterială la începutul tratamentului și la creșterea dozelor.

### **Copii (cu vârsta sub un an)**

Nu se recomandă utilizarea la vârsta de sub un an. Există experiență limitată privind utilizarea la copiii din această categorie de vârstă. Entresto comprimate filmate este disponibil pentru copiii cu greutate corporală de peste 40 kg.

### **Entresto împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Poate fi necesară modificarea dozei, luarea altor măsuri de precauție sau chiar oprirea administrării unuia dintre medicamente. Acest lucru are o importanță deosebită în cazul următoarelor medicamente:

- inhibitori ECA. Nu luați Entresto împreună cu inhibitori ECA. Dacă ați luat un inhibitor ECA, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată înainte de a începe să luați Entresto (vezi „Nu luați Entresto”). Dacă opriți administrarea Entresto, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată de Entresto înainte de a începe să luați un inhibitor ECA.
- alte medicamente utilizate pentru a trata insuficiența cardiacă sau pentru a scădea tensiunea arterială, cum sunt blocanții ai receptorilor angiotensinei sau aliskiren (vezi „Nu luați Entresto”).
- unele medicamente cunoscute sub denumirea de statine care sunt utilizate pentru a scădea valorile mari ale colesterolului (de exemplu, atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil or avanafil, care sunt medicamente utilizate pentru a trata disfuncția erectilă sau tensiunea pulmonară crescută.
- medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente de potasiu, substitute de sare care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiul și heparină.
- analgezice de tipul cunoscut sub denumirea de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) sau inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Cox-2). Dacă luați unul dintre aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice funcția rinichilor atunci când începeți sau vi se modifică tratamentul (vezi „Atenționări și precauții”).
- litiu, un medicament utilizat pentru a trata unele tipuri de boli psihice.
- furosemid, un medicament care aparține tipului de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produceți.
- nitroglicerină, un medicament utilizat pentru a trata angina pectoris.
- unele tipuri de antibiotice (grupa rifamicină), ciclosporină (utilizată pentru a preveni respingerea organelor transplantate) sau medicamente antivirale cum este ritonavir (utilizat pentru a trata HIV/SIDA).
- metformină, medicament utilizat pentru a trata diabetul zaharat.

**Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Entresto.**

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să opriți administrarea acestui medicament înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va prescrie un alt medicament în loc de Entresto.

Acest medicament nu este recomandat în primele luni de sarcină și nu trebuie luat atunci când sarcina are peste 3 luni deoarece poate avea efecte nocive grave asupra copilului dumneavoastră dacă este utilizat după a treia lună de sarcină.

#### Alăptarea

Entresto nu este recomandat pentru mamele care alăptează. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe punctul de a începe alăptarea.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Înainte de a conduce un vehicul, de a folosi utilaje sau echipamente sau de a derula alte activități care necesită concentrare, asigurați-vă că știți cum vă afectează Entresto. Dacă vă simțiți amețit sau foarte obosit în timpul administrării acestui medicament, nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă sau nu folosiți alte unelte sau utilaje.

### **Entresto conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 97 mg/103 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Entresto**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră (sau al copilului dumneavoastră) va decide doza inițială în funcție de greutatea corporală și de alți factori, inclusiv medicamentele administrate anterior. Medicul va ajusta doza la fiecare 2-4 săptămâni până când se găsește cea mai bună doză.

Entresto trebuie administrat de două ori pe zi (o dată dimineața și o dată seara).

Vezi instrucțiunile privind utilizarea pentru modul de preparare și administrare a Entresto granule.

Pacienții care iau Entresto pot prezenta tensiune arterială mică (amețeli, stare de amețelă), o valoare mare a potasiului din sânge (care este depistat atunci când medicul efectuează analize ale sângelui) sau funcție redusă a rinichilor. Dacă apare oricare dintre acestea, medicul dumneavoastră poate reduce doza din orice alt medicament pe care dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) îl luați, vă poate reduce temporar doza de Entresto sau poate întrerupe definitiv tratamentul dumneavoastră cu Entresto.

### **Dacă luați mai mult Entresto decât trebuie**

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) ați luat din greșeală prea multe granule Entresto sau dacă altcineva a luat granulele dumneavoastră, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) prezentați amețeli severe și/sau leșin, spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil și întindeți-vă.

### **Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) uitați să luați Entresto**

Se recomandă să luați medicamentul la aceeași oră din zi. Totuși, dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) uitați să luați o doză, luați doza următoare la ora programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) încetați să luați Entresto**

Întreruperea tratamentului cu Entresto poate duce la agravarea bolii dumneavoastră. Nu întrerupeți administrarea medicamentului dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Unele reacții adverse pot fi grave.

- Opriti administrarea Entresto și solicitați imediat asistență medicală dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) ați observat orice umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, ceea ce poate cauza dificultăți la respirație sau înghițire. Acestea pot fi semne ale angioedemului (o reacție adversă mai puțin frecventă – poate afecta până la 1 din 100 persoane).

##### Alte reacții adverse posibile:

Dacă oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai jos devin grave, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

##### Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- tensiune arterială mică, care poate cauza apariția unor simptome de amețală (hipotensiune arterială)
- valoare crescută a potasiului din sânge, care apare la o analiză a sângelui (hiperkaliemie)
- funcție scăzută a rinichilor (insuficiență renală)

##### Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tuse
- amețeli
- diaree
- cantitate scăzută a globulelor roșii din sânge, în urma unei analize a sângelui (anemie)
- oboseală (fatigabilitate)
- incapacitatea rinichilor de a funcționa adecvat (insuficiență renală) (acută)
- valoare scăzută a potasiului din sânge, care apare la o analiză a sângelui (hipokaliemie)
- durere de cap
- leșin (sincopă)
- slăbiciune (astenie)
- stare de rău (greață)
- tensiune arterială mică (amețeli, stare de amețală) atunci când treceți de la poziția șezândă la poziția verticală
- gastrită (durere de stomac, greață)
- senzație de învârtire (vertij)
- cantitate scăzută a zahărului din sânge, în urma unei analize a sângelui (hipoglicemie)

##### Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- reacție alergică, însoțită de erupții pe piele și mâncărime (hipersensibilitate)
- amețeli atunci când se trece din poziția șezândă în poziția verticală (amețeli posturale)
- valoare mică de sodiu în sânge, în urma unei analize a sângelui (hiponatremie)

##### Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- vedeți, auziți sau simțiți lucruri care nu există (halucinații)
- modificări ale somnului (tulburări de somn)

##### Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- paranoia

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Entresto

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne că s-a umblat la el.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Entresto

- Substanțele active sunt sacubitril și valsartan.
  - Fiecare Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare (granule în capsule) conține patru granule echivalente cu sacubitril 6,1 mg și valsartan 6,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).
  - Fiecare Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare (granule în capsule) conține zece granule echivalente cu sacubitril 15,18 mg și valsartan 16,07 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).
- Celelalte componente ale granulelor sunt celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru și talc.
- Componentele învelișului sunt copolimer bazic butilat metacrilat, talc, acid stearic și laurilsulfat de sodiu (vezi sfârșitul pct. 2 la „Entresto conține sodiu”).
- Componentele învelișului capsulei sunt hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid (galben) de fer (E172) (numai pentru Entresto 15 mg/16 mg) și cerneală de inscripționare.
- Componentele cernelii de inscripționare sunt shellac, propilenglicol, oxid (roșu) de fer (E172), soluție de amoniac (concentrată) și hidroxid de potasiu.

### Cum arată Entresto și conținutul ambalajului

Entresto 6 mg/6 mg granule sunt de culoare albă până la galben deschis, rotunde, de aproximativ 2 mm diametru și furnizate într-o capsulă. Capsula constă într-un capac de culoare albă, marcat cu „04” cu roșu, și un corp transparent, marcat „NVR” cu roșu. Atât pe corpul capsulei, cât și pe capac, este inscripționată o săgeată.

Entresto 15 mg/16 mg granule sunt de culoare albă până la galben deschis, rotunde, de aproximativ 2 mm diametru și furnizate într-o capsulă. Capsula constă într-un capac de culoare albă, marcat cu „10” cu roșu, și un corp transparent, marcat „NVR” cu roșu. Atât pe corpul capsulei, cât și pe capac, este inscripționată o săgeată.

Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare și Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare sunt furnizate în ambalaje conținând 60 capsule.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

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

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Germania

**Novartis Farmaceutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00



**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## Instrucțiunile de administrare pentru Entresto 6 mg/6 mg granule în capsule care se deschid la utilizare și Entresto 15 mg/16 mg granule în capsule care se deschid la utilizare

Pentru a vă asigura că administrați corect Entresto granule copilului dumneavoastră, este important să urmați aceste instrucțiuni. Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Adresați-vă acestora dacă aveți întrebări.

Entresto granule sunt conținute în capsule și sunt disponibile în două concentrații: granule de 6 mg/6 mg și granule de 15 mg/16 mg. Capsulele sunt ambalate în blistere. Este posibil să administrați una sau ambele concentrații, în funcție de doza de care are nevoie copilul dumneavoastră.

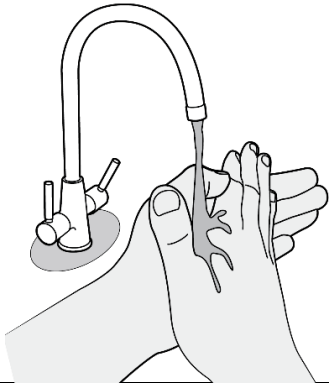
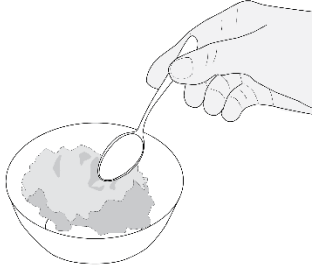
Puteți vedea diferența dintre cele două concentrații după culoarea capacului capsulei și inscripționarea de pe acesta.

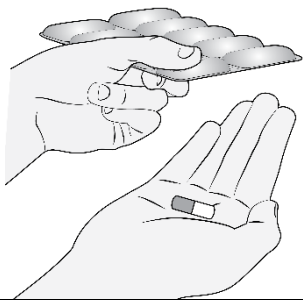
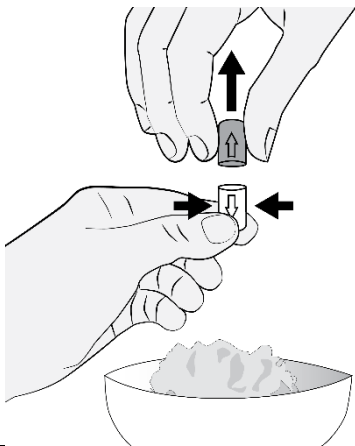
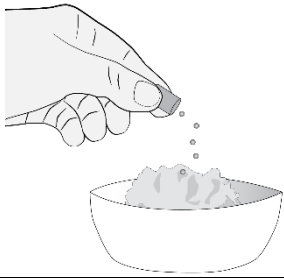

- Capsula care conține granulele de 6 mg/6 mg are un capac alb cu numărul 04 imprimat pe ea.
- Capsula care conține granulele de 15 mg/16 mg are un capac galben cu numărul 10 imprimat pe ea.

**Capsulele care conțin Entresto granule trebuie deschise înainte de utilizare.**

**NU înghițiți întreaga capsulă. NU înghițiți învelișurile goale ale capsulelor.**

**Dacă utilizați ambele concentrații de Entresto granule, asigurați-vă că utilizați numărul corect de capsule din fiecare concentrație, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.**

Pasul 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Spălați-vă și uscați-vă mâinile.</li></ul>	
Pasul 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Așezați următoarele obiecte pe o suprafață plană curată:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Un castron mic, o ceașcă sau o lingură cu o cantitate mică de alimente moi care îi plac copilului.</li><li>○ Blister(e), cu capsule care conțin granule Entresto.</li></ul></li><li>• Verificați că aveți concentrația(iile) corectă(e) de Entresto granule.</li></ul>	

Pasul 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Împingeți blisterele pentru a îndepărta capsula(e).</li> </ul>	
Pasul 4	<p>Pentru a deschide capsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Țineți capsula în poziție verticală (cu capacul colorat în partea de sus), astfel încât granulele să fie în partea de jos a capsulei.</li> <li>• Țineți capsula peste mâncarea moale.</li> <li>• Strângeți ușor mijlocul capsulei și trageți ușor pentru a separa cele două capete ale capsulei. Aveți grijă să nu vărsați conținutul.</li> </ul>	
Pasul 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goliți toate granulele din capsulă pe alimente.</li> <li>• Asigurați-vă că nu pierdeți niciun fel de granule.</li> </ul> <p>Repetati pașii 4 și 5 dacă aveți nevoie de mai mult de o capsulă pentru a obține doza prescrisă.</p>	
Pasul 6	<p>Administrați imediat copilului hrana cu granule, asigurându-vă că acesta o mănâncă pe toată.</p> <p>Asigurați-vă că copilul nu mestecă granulele pentru a evita schimbarea gustului.</p>	
Pasul 7	Aruncați învelișurile goale ale capsulei.	