

Ne odlašajte. Z zdravilom ENTRESTO® bolnika s srčnim popuščanjem zaščitite na njegovi poti.^{1,2*}

Zdravilo ENTRESTO® je primerno tudi za bolnike, ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralcem ACE ali z ARB.^{† 1,2,3}

Zdravilo ENTRESTO® za 20 % zmanjša tveganje za srčno-žilno smrt ali hospitalizacijo v primerjavi z enalaprilom.¹

Zdravilo ENTRESTO® izboljša kakovost življenja v primerjavi z enalaprilom.¹

* Odrasel bolnik s simptomatskim kroničnim srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata.

† ACE - angiotenzinska konvertaza (angl.: angiotensin converting enzyme); ARB - zaviralec angiotenzinskih receptorjev (angl.: angiotensin receptor blocker)

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ENTRESTO®

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Entresto 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete, Entresto 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete, Entresto 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena filmska obložena tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrida in 25,7 mg valsartana oziroma 48,6 mg sakubitrida in 51,4 mg valsartana oziroma 97,2 mg sakubitrida in 102,8 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana). **Indikacija:** Zdravilo Entresto je indicirano za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem pri odraslih bolnikih. **Odmerjanje:** Priporočeni začetni odmerek zdravila Entresto je ena tableta 49 mg/51 mg dvakrat na dan. Odmerek je treba na 2-4 tedne podvojiti do ciljnega odmerka, ki je ena tableta 97 mg/103 mg dvakrat na dan, in pri tem upoštevati, kako bolnik prenaša zdravilo. Če imajo bolniki težave s prenašanjem zdravila (sistolčni krvni tlak, ki ne presega 95 mmHg, simptomatsko hipotenzijo, hiperkalemijo, moteno delovanje ledvic), je priporočeno prilagajanje odmerjanja sočasnih zdravil oziroma začasno znižanje odmerka ali prekinitev odmerjanja zdravila Entresto. Pri bolnikih, ki ne jemljejo zaviralcev ACE ali zaviralcev receptorjev angiotenzina II ali jemljejo nizke odmerke teh zdravil, je pri uporabi zdravila Entresto priporočeno začetni odmerek 24 mg/26 mg dvakrat na dan in počasna titracija odmerka (podvajanje odmerka na 3-4 tedne). Zdravila se ne sme uvajati bolnikom, pri katerih koncentracija kalija v serumu presega 5,4 mmol/l ali imajo sistolični krvni tlak pod 100 mmHg. Pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom 100 do 110 mmHg velja razmisлити o začetnem odmerku 24 mg/26 mg dvakrat na dan. Zdravila Entresto se ne sme odmerjati sočasno s zaviralcem ACE ali zaviralcem receptorjev angiotenzina II. Ker pri sočasni uporabi s zaviralcem ACE obstaja tveganje za angioedem, se ga ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prekinitve zdravljenja s zaviralcem ACE. Pri starejših bolnikih je treba odmerjati prilagoditi njihovi ledvični funkciji. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije 30-60 ml/min/1,73 m²) je treba razmisлити o začetnem odmerku 24 mg/26 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²) je pri uporabi zdravila Entresto potrebna previdnost in priporočeni začetni odmerek je 24 mg/26 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo uporaba zdravila Entresto ni priporočena. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) oziroma z vrednostmi aspartat aminotransferaze (AST) ali alanin aminotransferaze (ALT), ki več kot dvakrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti, je pri uporabi zdravila Entresto potrebna previdnost in priporočeni začetni odmerek je 24 mg/26 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, bilarno cirozo ali holestazo (Child-Pugh stopnje C) je uporaba zdravila Entresto kontraindicirana. Varnost in učinkovitost zdravila Entresto pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. V prvem trimesečju nosečnosti uporaba zdravila Entresto ni priporočena, v drugem in tretjem trimesečju pa je kontraindicirana. Uporaba zdravila v času dojenja ni priporočena. Pri vožnji in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da občasno lahko pride do omotičnosti ali utrujenosti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na sakubitrid, valsartan ali katero koli pomožno snov. Sočasna uporaba s zaviralci ACE. Zdravila Entresto se ne sme odmerjati prej kot po preteku 36 ur od prekinitve zdravljenja s zaviralcem ACE. Anamneza angioedema zaradi predhodnega zdravljenja s zaviralcem ACE ali zaviralcem angiotenzinskih receptorjev. Dedni ali idiopatski angioedem. Sočasna uporaba s zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <60 ml/min/1,73 m²). Huda okvara jeter, bilarna ciroza ali holestaza. Drugo in tretje trimesečje nosečnosti. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Dvojno zaviranje sistema renin angiotenzin-aldosteron (sistema RAA):* Kombinacija zdravila Entresto s zaviralcem ACE je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem. Zdravljenja z zdravilom Entresto se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka zaviralca ACE. Če bolnik prekine zdravljenje z zdravilom Entresto, se zdravljenja s zaviralcem ACE ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka zdravila Entresto. Kombinacija zdravila Entresto s neposrednim zaviralcem renina, kot je aliskiren, ni priporočena. Kombinacija zdravila Entresto s zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <60 ml/min/1,73 m²). Zdravilo Entresto vsebuje valsartan, zato se ga ne sme odmerjati sočasno s drugim zdravilom, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev. *Hipotenzija:* Zdravila se ne sme uvajati, če sistolični krvni tlak pri bolniku ne znaša ≥100 mmHg. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Entresto, so poročali o primerih simptomatske hipotenzije, zlasti pri bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, pri bolnikih z ledvičnim obolenjem in bolnikih z nizkim sistoličnim krvnim tlakom (<112 mmHg). Ob začetku zdravljenja oziroma med titriranjem odmerka zdravila Entresto je treba rutinsko spremljati krvni tlak. Če pride do hipotenzije, je priporočeno znižanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Entresto. Razmisлити je treba o prilagajanju odmerjanja diuretikov, sočasno uporabljenih antihipertenzivov in odpravljanju drugih vzrokov hipotenzije (na primer hipovolemije). Pomankanje natrija in/ali hipovolemije je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Entresto, vendar je pri izvajanju takšnih korektivnih ukrepov potreben skrben razmislek zaradi tveganja za volumsko preobremenitev. *Moteno delovanje ledvic:* Pregled bolnikov s popuščanjem srca mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije. Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic je tveganje za razvoj hipotenzije povečano. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je tveganje za hipotenzijo lahko najbolj povečano. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo uporaba zdravila Entresto ni priporočena. *Zmanjšanje delovanja ledvic:* Uporaba zdravila Entresto je lahko povezana z

zmanjšanim delovanjem ledvic, zato je treba pri bolnikih s klinično pomembnim zmanjšanjem delovanja ledvic razmisлити o znižanju odmerjanja zdravila. Dehidracija ali sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko to tveganje še povečata. *Hiperkalemija:* Zdravila se ne sme uvajati, če vrednost kalija v serumu presega 5,4 mmol/l. Uporaba zdravila Entresto je lahko povezana s povečanjem tveganja za hiperkalemijo, lahko pa pride tudi do hipokalemije. Priporočeno je spremljanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okvara ledvic, sladkorna bolezen, ali hipoadosteronizem, oziroma pri bolnikih na dieti s povečanim vnosom kalija ali tistih, ki prejemajo antagonist mineralokortikoidov. Če pri bolnikih pride do klinično pomembne hiperkalemije, je priporočeno prilagajanje odmerkov sočasno uporabljenih zdravil ali začasno znižanje odmerka oziroma prekinitev odmerjanja (če vrednost kalija v serumu presega 5,4 mmol/l). *Angioedem:* Če pride do angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Entresto takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi angioedema niso v celoti in trajno odpravljeni. Bolnikom zdravila ne smemo ponovno uvesti. Pri uporabi zdravila Entresto pri bolnikih z angioedemom v anamnezi je potrebna previdnost. Uporaba zdravila Entresto je kontraindicirana pri bolnikih z anamnezo angioedema zaradi predhodnega zdravljenja s zaviralcem ACE ali zaviralcem angiotenzinskih receptorjev ali z dednim ali idiopatskim angioedemom. Bolniki črne rase so bolj nagnjeni k razvoju angioedema. *Bolniki s stenozo ledvične arterije:* Pri bolnikih s stenozo ledvične arterije (enostransko ali obojestransko) je pri uporabi zdravila Entresto potrebna previdnost, priporočeno pa je spremljanje delovanja ledvic. *Bolniki, ki so po klasifikaciji NYHA uvrščeni v funkcijski razred IV:* Pri uvajanju zdravila Entresto bolnikom uvrščenim v funkcijski razred NYHA IV je potrebna previdnost. *Natriuretični peptid tipa B (možganski natriuretični peptid, BNP):* Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Entresto, možganski natriuretični peptid ni primeren biološki označevalec srčnega popuščanja, saj je substrat neprilizina. *Bolniki z okvaro jeter:* Pri uporabi zdravila Entresto pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) oziroma z vrednostmi aspartat aminotransferaze (AST) ali alanin aminotransferaze (ALT), ki več kot dvakrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti je potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, bilarno cirozo ali holestazo (Child-Pugh stopnje C) je uporaba zdravila Entresto kontraindicirana. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Sočasna uporaba zdravila Entresto in zaviralcev ACE je kontraindicirana. Sočasna uporaba zdravila Entresto s zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <60 ml/min/1,73 m²). Uporaba zdravila Entresto v kombinaciji s neposrednimi zaviralci renina, kot je aliskiren, ni priporočena. Zdravilo Entresto vsebuje valsartan, zato se ga ne sme odmerjati sočasno s drugim zdravilom, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev. Zdravilo Entresto bi lahko povečalo sistemsko izpostavljenost substratom OATP1B1 in OATP1B3, kot so statini. Iz tega razloga je pri sočasni uporabi zdravila Entresto s statini potrebna previdnost. Pri uvedbi sildenafili ali katerega od drugih zaviralcev PDE5 bolnikom, ki prejemajo zdravilo Entresto, je potrebna previdnost. Sočasna uporaba zdravila Entresto in diuretikov, ki varčujejo s kalijem (triamterena, amilorida), antagonistov mineralokortikoidov (npr. spironolaktona, eplerenona), nadomestkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih učinkovin (kot je heparin) lahko poveča vrednosti kalija in kreatinina v serumu. Zato je pri sočasni uporabi zdravila Entresto in navedenih zdravil priporočeno spremljanje vrednosti kalija v serumu. Pri starejših bolnikih, bolnikih s hipovolemijo (med katere sodijo tudi bolniki, ki prejemajo diuretike) in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic lahko sočasna uporaba zdravila Entresto in nesteroidnih protivnetnih zdravil povečuje tveganje za poslabšanje ledvične funkcije. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo Entresto in nesteroidna protivnetna zdravila, je zato priporočeno spremljanje ledvične funkcije v času uvedbe ali spreminjanja zdravljenja. Sočasna uporaba zdravila Entresto in litija ni priporočena. Sočasna uporaba zdravila Entresto s zaviralci OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (kot sta rifampicin in ciklosporin), OAT1 (kot sta tenofovir in cidofovir) ali MRP2 (kot je ritonavir) poveča sistemsko izpostavljenost substanci LBQ657 (aktivni presnovek sakubitrida) oziroma valsartanu. Pri uvedbi ali ukinitvi sočasnega zdravljenja je zato potrebna ustrezna pozornost. Pri bolnikih, ki prejemajo metformin, ob uvedbi zdravila Entresto je treba oceniti bolnikov klinični status. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti:* hiperkalemija, hipotenzija, okvara ledvic. *Pogosti:* anemija, hipokalemija, hipoglikemija, omotičnost, glavobol, sinkopa, vrtoglavica, ortostatska hipotenzija, kašelj, diareja, navzea, gastritis, ledvična odpoved (odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic), utrujenost, astenija. *Občasni:* preobčutljivost, posturalna omotica, srbež, izpuščaji, angioedem. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način in režim izdajanja:** Rp. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji obojeni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** julij 2018.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Entresto 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg in 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete. Datum zadnje revizije besedila 12. julij 2018. 2. Velazquez EJ, Morrow D, DeVore A, et al. Angiotensin-Nephrin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 2018;doi:10.1056/NEJMoa1812851. 3. Wächter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION primary data poster presentation (P886) at ESC Congress 2018, Munich Germany

Datum priprave materiala: marec 2019

Samo za strokovno javnost. SI-2019-ENT-011