

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Βιολετί-λευκό, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «LZ» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υποκίτρινο, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L1» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοικτό ροζ, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L11» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 15,1 mm x 6,0 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Entresto ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για την θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (βλ. παράγραφο 5.1).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Entresto είναι ένα δισκίο των 49 mg/51 mg δύο φορές την ημέρα, εκτός από τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω. Η δόση θα πρέπει να διπλασιάζεται κάθε 2-4 εβδομάδες έως ότου να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση των 97 mg/103 mg δύο φορές την ημέρα, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ζητήματα ανοχής (συστολική αρτηριακή πίεση [SBP]  $\leq 95$  mmHg, συμπτωματική υπόταση, υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία), συνιστάται προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμάκων, προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Entresto (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην μελέτη PARADIGM-HF, το Entresto χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας, στην θέση ενός αναστολέα ΜΕΑ ή άλλου αναστολέα υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (ARB) (βλ. παράγραφο 5.1). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αναστολέα ΜΕΑ ή ARB ή λαμβάνουν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε χαμηλές δόσεις, συνεπώς για αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αρχική δόση 24 mg/26 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα και αργή τιτλοποίηση δόσης (να διπλασιάζεται κάθε 3-4 εβδομάδες) (βλ. 'TITRATION' στην παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου στον ορό  $>5,4$  mmol/l ή με SBP  $<100$  mmHg (βλ. παράγραφο 4.4). Η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με SBP  $\geq 100$  έως 110 mmHg.

Το Entresto δεν πρέπει να συγχορηγείται με αναστολέα ΜΕΑ ή άλλο ARB. Λόγω του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά την ταυτόχρονη χρήση με αναστολέα ΜΕΑ, η χορήγηση δεν πρέπει να ξεκινάει για τουλάχιστον 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στο Entresto είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία (βλ. παράγραφο 5.2).

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Entresto, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα. Δεν συνιστάται ο διαχωρισμός ή η σύνθλιψη των δισκίων.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Η δόση πρέπει να είναι σύμφωνη με την νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Εκτιμώμενος Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) νεφρική δυσλειτουργία. Η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Καθώς η εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παράγραφο 5.1) το Entresto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και συνιστάται η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η χρήση του Entresto δεν συνιστάται.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη χορήγηση του Entresto σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh). Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με AST/ALT επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Το Entresto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Το Entresto αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Entresto σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Entresto μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς MEA (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Το Entresto δεν πρέπει να χορηγείται για 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MEA.
- Γνωστό ιστορικό αγγειοιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή θεραπεία ARB (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.2).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

- Ο συνδυασμός του sacubitril/βαλσαρτάνης με αναστολέα MEA αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση του sacubitril/βαλσαρτάνης δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα MEA. Εάν η θεραπεία με sacubitril/βαλσαρτάνη διακοπεί, η θεραπεία με αναστολέα MEA δεν πρέπει να ξεκινήσει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του sacubitril/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).
- Ο συνδυασμός του sacubitril/βαλσαρτάνης με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλίσκιρην δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Ο συνδυασμός του sacubitril/βαλσαρτάνης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).
- Το Entresto περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

## Υπόταση

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει μέχρι το SBP να είναι  $\geq 100$  mmHg. Οι ασθενείς με SBP  $< 100$  mmHg δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Περιπτώσεις συμπτωματικής υπότασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χορηγήθηκε το sacubitril/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8), ειδικά σε ασθενείς  $\geq 65$  ετών, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς με μειωμένο SBP ( $< 112$  mmHg). Κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης του sacubitril/βαλσαρτάνης, η πίεση του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, συνιστάται προσωρινή καθοδική τιτλοδότησης ή διακοπή του sacubitril/βαλσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των διουρητικών, των συγχορηγούμενων αντιυπερτασικών και η θεραπεία των υπόλοιπων αιτιών της υπότασης (π.χ., υποογκαιμία). Συμπτωματική υπόταση είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί εάν ο ασθενής παρουσιάζει υποογκαιμία, π.χ., από θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα περιορισμένη σε αλάτι, διάρροια ή έμετο. Η υπονατριαιμία και/ή η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με sacubitril/βαλσαρτάνη, ωστόσο, μία τέτοια διορθωτική ενέργεια θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης υπερφόρτωσης του όγκου.

## Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία υπάρχει περισσότερος κίνδυνος να εμφανισθεί υπόταση (βλ. παράγραφο 4.2). Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένη (εκτιμώμενος GFR  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπότασης (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και το sacubitril/βαλσαρτάνη δεν συνιστάται.

## Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας

Η χρήση του sacubitril/βαλσαρτάνης μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με την αφυδάτωση ή την παράλληλη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμακευτικών προϊόντων (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καθοδική τιτλοποίηση σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

## Υπερκαλιαιμία

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου του ορού  $> 5,4$  mmol/l. Η χρήση του sacubitril/βαλσαρτάνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, ωστόσο υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να εμφανισθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδη διαβήτη ή υποαλδοστερονισμό ή σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο ή με αλατοκορτικοειδής ανταγωνιστές (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία συνιστάται η προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, ή προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Entresto. Αν τα επίπεδα του καλίου του ορού είναι  $> 5,4$  mmol/l η διακοπή θα πρέπει να εξετασθεί.

## Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sacubitril/βαλσαρτάνη. Σε περίπτωση εμφάνισης αγγειοοιδήματος, το sacubitril/βαλσαρτάνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση έως την πλήρη και μόνιμη υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων. Δεν πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένου αγγειοοιδήματος όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παρόλο που η χορήγηση αντιισταμινικών έχει φανεί χρήσιμη στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Το σχετιζόμενο με οίδημα του λάρυγγα αγγειοοίδημα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Όπου υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της επιγλωττίδας ή του λάρυγγα με πιθανότητα πρόκλησης απόφραξης των αεραγωγών, θα πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη θεραπεία, π.χ., χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) και/ή να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση ανοικτών αεραγωγών.

Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειοοιδήματος δεν μελετήθηκαν. Καθώς ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος, συνιστάται προσοχή όταν το sacubitril/βαλσαρτάνη χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Το sacubitril/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς MEA ή θεραπεία με ARB ή κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι μαύροι ασθενείς έχουν αυξημένη προδιάθεση στην ανάπτυξη αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Το sacubitril/βαλσαρτάνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρίας στο αίμα και κρεατινίνης στον ορό σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας και συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

#### Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη του sacubitril/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτό τον πληθυσμό.

#### B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP)

Το BNP δεν είναι κατάλληλος βιοδείκτης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το sacubitril/βαλσαρτάνη επειδή είναι υπόστρωμα νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 5.1)

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με AST/ALT επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Το sacubitril/βαλσαρτάνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Ψυχιατρικές διαταραχές

Ψυχιατρικά συμβάντα όπως ψευδαισθήσεις, παράνοια και διαταραχές του ύπνου, στο πλαίσιο ψυχωτικών συμβάντων, έχουν συσχετιστεί με τη χρήση του sacubitril/βαλσαρτάνης. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει τέτοια συμβάντα, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με sacubitril / βαλσαρτάνη.

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

### Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αντένδειξη

#### *Αναστολείς ΜΕΑ*

Η ταυτόχρονη χρήση του sacubitril/βαλσαρτάνης με αναστολείς ΜΕΑ αντενδείκνυται, καθώς η ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης (NEP) και του ΜΕΑ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος. Η χορήγηση του sacubitril/βαλσαρτάνης δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ. Η θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του sacubitril/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

#### *Αλισκιρένη*

Η ταυτόχρονη χρήση του sacubitril/βαλσαρτάνης με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχρόνηση του sacubitril/βαλσαρτάνης με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλισκιρένη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός του sacubitril/βαλσαρτάνης με αλισκιρένη ενδεχομένως να σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### Αλληλεπιδράσεις που έχουν ως αποτέλεσμα να μην συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Το sacubitril/βαλσαρτάνη περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλο προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αλληλεπιδράσεις που χρειάζονται πρόληψη

#### *OATP1B1 και OATP1B3 υποστρώματα π.χ. στατίνες*

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι το sacubitril ανατέλλει τους μεταφορείς OATP1B1 και OATP1B3. Επομένως, το Entresto μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων των OATP1B1 και OATP1B3 όπως οι στατίνες. Η συγχρόνηση του sacubitril/βαλσαρτάνης αύξησε την C<sub>max</sub> της ατορβαστατίνης και των μεταβολιτών της έως και 2 φορές και την AUC έως και 1,3 φορές. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχρόνηση του sacubitril/βαλσαρτάνης με στατίνες. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και Entresto.

#### *Σιλδεναφίλη ή άλλος αναστολέας PDE-5*

Η συγχρόνηση μιας δόσης σιλδεναφίλης και sacubitril/βαλσαρτάνης σε σταθερή δόση σε ασθενείς με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη χορήγηση του sacubitril/βαλσαρτάνης μεμονωμένα. Επομένως, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της σιλδεναφίλης ή άλλου αναστολέα PDE-5 σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με sacubitril/βαλσαρτάνη.

#### *Κάλιο*

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (τριαμετέρενη, αμιλορίδη), ανταγωνιστών μεταλλοκορτικοειδών (π.χ., σπιρονολακτόνη, επλερενόνη), συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλους παράγοντες (όπως η ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των επιπέδων του καλίου στον ορό και σε αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου στον ορό εάν το sacubitril/βαλσαρτάνη συγχωρηγείται με αυτούς τους παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)*

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, τους ασθενείς με υποογκαιμία (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά) ή στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η ταυτόχρονη χρήση sacubitril/βαλσαρτάνης και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας σε ασθενείς που χορηγείται το sacubitril/βαλσαρτάνη και ταυτόχρονα λαμβάνουν ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Λίθιο*

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II συμπεριλαμβανομένων των sacubitril/βαλσαρτάνης. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό. Εάν χρησιμοποιείται και διουρητικό, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας λόγω του λιθίου μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

#### *Φουροσεμίδη*

Η συγχρόνηση του sacubitril/βαλσαρτάνης με φουροσεμίδη δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική του sacubitril/βαλσαρτάνης αλλά υπήρξε μείωση στην  $C_{max}$  και AUC της φουροσεμίδης κατά 50% και 28% αντίστοιχα. Παρόλο που δεν υπήρξε καμία σχετική μεταβολή του όγκου των ούρων, η απέκκριση του νατρίου μειώθηκε μετά από 4 ώρες και 24 ώρες συγχρόνησης. Η μέση ημερήσια δόση της φουροσεμίδης ήταν αμετάβλητη από την έναρξη μέχρι τη λήξη της μελέτης PARADIGM-HF στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sacubitril/βαλσαρτάνη.

#### *Νιτρικά, π.χ. νιτρογλυκερίνη*

Δεν υπήρχε καμία φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ του sacubitril/βαλσαρτάνης και της ενδοφλέβιας χορήγησης της νιτρογλυκερίνης σε σχέση με την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Συγχρόνηση της νιτρογλυκερίνης και του sacubitril/βαλσαρτάνης σχετίστηκε με μια διαφορά θεραπείας 5 bpm στον καρδιακό ρυθμό σε σύγκριση με τη χορήγηση της νιτρογλυκερίνης μόνο. Παρόμοια επίδραση στον καρδιακό ρυθμό μπορεί να παρουσιασθεί όταν το sacubitril/βαλσαρτάνη συγχωρηγείται με υπογλώσσια, στοματική ή διαδερμική χρήση νιτρικών. Γενικά δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας.

#### *OATP και MRP2 μεταφορείς*

Ο ενεργός μεταβολίτης του sacubitril (LBQ657) και της βαλσαρτάνης είναι υποστρώματα των OATP1B1, OATP1B3, OAT1 και OAT3. Η βαλσαρτάνη είναι επίσης υπόστρωμα του MRP2. Επομένως, η συγχρόνηση του sacubitril/βαλσαρτάνης με αναστολείς των OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (π.χ., ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη), OAT1 (π.χ., τενοφοβίρη, σιδοφοβίρη) ή του MRP2 (π.χ., ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση του LBQ657 ή τη βαλσαρτάνη. Η κατάλληλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά την έναρξη ή την ολοκλήρωση ταυτόχρονης θεραπείας με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

#### *Μετορμίνη*

Η συγχρόνηση του sacubitril/βαλσαρτάνης με την μετορμίνη μείωσε 23% τις  $C_{max}$  και AUC της μετορμίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Ως εκ τούτου, η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη της θεραπείας με sacubitril/βαλσαρτάνη σε ασθενείς που λαμβάνουν μετορμίνη.

#### Μη σημαντική αλληλεπίδραση

Μη κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε κατά τη συγχρόνηση του sacubitril/βαλσαρτάνης με διγοξίνη, βαρφαρίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, ομεπραζόλη, καρβεδιλόλη ή με το συνδυασμό λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης.



## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Η χρήση του sacubitril/βαλσαρτάνης δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Βαλσαρτάνη*

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι τεκμηριωμένες. Όμως μια μικρή αύξηση ρίσκου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Καθώς δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία του κινδύνου με ARBs, υπάρχει το ενδεχόμενο να επικρατεί ένας παρόμοιος κίνδυνος και σε αυτή την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν θεωρείται αναγκαία η θεραπεία με ARB, οι ασθενείς με προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να μεταφερθούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αναγνωρισμένο προφίλ ασφάλειας σε χρήση κατά την διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ARBs θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και, αν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί. Η έκθεση σε θεραπεία ARB κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία).

Αν υπάρχει έκθεση σε ARBs από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ARBs θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Sacubitril*

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση sacubitril σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### *Sacubitril/βαλσαρτάνη*

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση του sacubitril/βαλσαρτάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με sacubitril/βαλσαρτάνη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Είναι άγνωστο το κατά πόσο το sacubitril/βαλσαρτάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Τα συστατικά του Entresto, sacubitril και βαλσαρτάνη, απεκκρίθηκαν στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του πιθανού κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνήνητα/βρέφη, δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Θα πρέπει να λαμβάνεται απόφαση σχετικά με την αποχή από το θηλασμό ή τη διακοπή του Entresto κατά τη διάρκεια του θηλασμού, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του sacubitril/βαλσαρτάνης για τη μητέρα.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του sacubitril/βαλσαρτάνης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Δεν καταδείχθηκε δυσλειτουργία στις μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7   Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το sacubitril/βαλσαρτάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί μερικές φορές να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση.

#### **4.8   Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το sacubitril/βαλσαρτάνη ήταν υπόταση (17,6%), υπερκαλιαιμία (11,6%) και νεφρική δυσλειτουργία (10,1%) (βλ. παράγραφο 4.4). Αγγειοοίδημα αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sacubitril/βαλσαρτάνη (0,5%) (βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

## Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν καταταχθεί ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και στην συνέχεια σύμφωνα στην συχνότητα, με τις συχνότερες να αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/10.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών**

<b>Κατηγορία Οργανικού Συστήματος</b>	<b>Προτιμώμενος όρος</b>	<b>Κατηγορία συχνότητας</b>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερκαλιαιμία*	Πολύ συχνές
	Υποκαλιαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμία	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Συγκοπή	Συχνές
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ήλιγγος	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση*	Πολύ συχνές
	Ορθοστατική υπόταση	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα*	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική δυσλειτουργία*	Πολύ συχνές
	Νεφρική ανεπάρκεια (νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια)	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Συχνές
	Εξασθένιση	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψευδαισθήσεις**	Σπάνιες
	Διαταραχές του ύπνου	Σπάνιες
	Παράνοια	Πολύ σπάνιες

\*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

\*\*Συμπεριλαμβανομένων των ακουστικών και οπτικών ψευδαισθήσεων

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

### *Αγγειοοίδημα*

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sacubitril/βαλσαρτάνη έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα. Στην μελέτη PARADIGM-HF, το αγγειοοίδημα σημειώθηκε στο 0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με sacubitril/βαλσαρτάνη, σε σύγκριση με το 0,2% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη. Μεγαλύτερα ποσοστά αγγειοοιδήματος παρουσιάστηκαν σε μαύρους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με sacubitril/βαλσαρτάνη (2,4%) και εναλαπρίλης (0,5%) (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Υπερκαλιαιμία κάλιο του ορού*

Στην μελέτη PARADIGM-HF, επίπεδα >5,4 mmol/l υπερκαλιαιμίας και κάλιου ορού έχουν αναφερθεί στο 11,6% και 19,7% των ασθενών που έλαβαν sacubitril/βαλσαρτάνη και 14,0% και 21,1% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

### *Πίεση Αίματος*

Στην μελέτη PARADIGM-HF, υπόταση και κλινικά χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (<90 mmHg και μείωση από την γραμμή αναφοράς >20 mmHg) αναφέρθηκαν σε 17,6% και 4,76% των ασθενών που έλαβαν sacubitril/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με 11,9% και 2,67% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Στην μελέτη PARADIGM-HF, η νεφρική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί σε 10,1% των ασθενών που έλαβαν sacubitril/βαλσαρτάνη και 11,5% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Σε υγιείς εθελοντές μελετήθηκαν μία εφάπαξ δόση των 583 mg sacubitril/617 mg βαλσαρτάνης και πολλαπλές δόσεις των 437 mg sacubitril/463 mg βαλσαρτάνης (14 ημέρες) και ήταν καλά ανεκτές.

Η υπόταση αποτελεί το πιο πιθανό σύμπτωμα υπερδοσολογίας λόγω της δράσης μείωσης της αρτηριακής πίεσης του sacubitril/βαλσαρτάνη. Θα πρέπει να παρέχεται συμπτωματική θεραπεία.

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση λόγω της υψηλής σύνδεσης του με πρωτεΐνες (βλ. παράγραφο 5.2).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs), άλλοι συνδυασμοί, κωδικός ATC: C09DX04

#### Μηχανισμός δράσης

Το sacubitril/βαλσαρτάνη διαθέτει τον μηχανισμό δράσης του αναστολέα της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης αναστέλλοντας ταυτόχρονα τη νεπριλυσίνη (ουδέτερη ενδοπεπτιδάση, NEP) μέσω του LBQ657, τον ενεργό μεταβολίτη του προφαρμάκου sacubitril και τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου-1 (AT1) μέσω της βαλσαρτάνης. Τα συμπληρωματικά καρδιαγγειακά οφέλη του sacubitril/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στην ενίσχυση των πεπτιδίων που αποικοδομούνται από τη νεπριλυσίνη, όπως τα νατριουρητικά πεπτιδία (NP), από το LBQ657 και την ταυτόχρονη αναστολή των επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II από τη βαλσαρτάνη. Τα NP ασκούν τις δράσεις τους με την ενεργοποίηση των συνδεδεμένων στη μεμβράνη υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με γουανυλικές κυκλάσες, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις το δεύτερου αγγελιοφόρου, της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στην αγγειοδιαστολή, τη νατριούρηση και τη διούρηση, την αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής αιματικής ροής, την αναστολή της απελευθέρωσης ρενίνης και αλδοστερόνης, τη μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας, καθώς και τις αντι-υπερτροφικές και αντι-ινώδεις επιδράσεις.

Η βαλσαρτάνη αναστέλλει τις βλαβερές καρδιαγγειακές και νεφρικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II μέσω του εκλεκτικού αποκλεισμού του υποδοχέα AT1 και αναστέλλει επίσης την εξαρτώμενη από την αγγειοτενσίνη II απελευθέρωση της αλδοστερόνης. Αυτό αποτρέπει την παρατεταμένη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οδηγεί σε αγγειοσυστολή, κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς και κατακράτηση υγρών, ενεργοποίηση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού και επακόλουθη δυσπροσαρμοστική καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική επίδραση του sacubitril/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων σε υγιή άτομα και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και είναι σε συμφωνία με την ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης και τον αποκλεισμό του RAAS. Σε μία ελεγχόμενη με βαλσαρτάνη μελέτη διάρκειας 7 ημερών σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), η χορήγηση του sacubitril/βαλσαρτάνης οδήγησε σε αρχική αύξηση της νατριούρησης, αύξηση της cGMP στα ούρα και μειωμένα επίπεδα του μέσου περιφερειακού προ-κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP) και του αμινοτελικού άκρου του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, NT-proBNP) σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη. Σε μία μελέτη διάρκειας 21 ημερών σε ασθενείς με HFrEF, το sacubitril/βαλσαρτάνη αύξησε σημαντικά το ANP και τη cGMP στα ούρα και τη cGMP στο πλάσμα και μείωσε το NT-proBNP, την αλδοστερόνη και την ενδοθηλίνη-1 στο πλάσμα σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Ο AT1 υποδοχέας έχει επίσης αποκλειστεί όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη δράση της ρενίνης στο πλάσμα και τις συγκεντρώσεις της ρενίνης στο πλάσμα. Στη μελέτη PARADIGM-HF το sacubitril/βαλσαρτάνη μείωσε το NT-proBNP στο πλάσμα και αύξησε το BNP στο πλάσμα και τη cGMP στα ούρα σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Το BNP δεν αποτελεί κατάλληλο βιολογικό δείκτη για την παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζονται με sacubitril/βαλσαρτάνη επειδή είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Το NT-proBNP δεν είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης και ως εκ τούτου αποτελεί ένα πιο κατάλληλο βιολογικό δείκτη.

Σε μία ενδεδειγμένη κλινική μελέτη του QTc σε υγιείς άνδρες εθελοντές, οι εφάπαξ δόσεις των sacubitril/βαλσαρτάνης 194 mg sacubitril/206 mg βαλσαρτάνη και 583 mg sacubitril/617 mg βαλσαρτάνη δεν είχαν καμία επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση.

Η νεπριλυσίνη είναι ένα από τα πολλά ένζυμα που συμμετέχουν στην κάθαρση του β-αμυλοειδούς (Αβ) από τον εγκέφαλο και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ). Η άπαξ ημερησίως χορήγηση του sacubitril/βαλσαρτάνης 194 mg sacubitril/206 mg βαλσαρτάνη για δύο εβδομάδες σε υγιείς εθελοντές συσχετίστηκε με αύξηση του Αβ1-38 στο ΕΝΥ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές των συγκεντρώσεων των Αβ1-40 και 1-42 στο ΕΝΥ. Η κλινική σημαντικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι δυνάμεις 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg και 97 mg/103 mg αναφέρονται σε ορισμένα δημοσιεύματα ως 50, 100 ή 200 mg.

#### *PARADIGM-HF*

Η PARADIGM-HF, η πιλοτική φάσης 3 μελέτη, ήταν μία πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 8.442 ασθενών στην οποία συγκρίθηκε το sacubitril/βαλσαρτάνη με την εναλαπρίλη. Και τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κατηγορίας II-IV κατά NYHA και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [LVEF]  $\leq 40\%$ , τροποποιήθηκε αργότερα σε  $\leq 35\%$ ) επιπρόσθετα σε άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου καρδιαγγειακής (ΚΑ) αιτιολογίας ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Οι ασθενείς με SBP  $< 100$  mmHg, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αποκλείστηκαν κατά τη διαλογή και ως εκ τούτου δεν μελετήθηκαν.

Πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με καλά καθιερωμένη θεραπευτική φροντίδα που περιελάμβανε αναστολείς ΜΕΑ/ARB ( $> 99\%$ ), βήτα αποκλειστές (94%), ανταγωνιστές μεταλλοκορτικοειδών (58%) και διουρητικά (82%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 27 μήνες και οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν για έως 4,3 έτη.

Οι ασθενείς έπρεπε να διακόψουν την υπάρχουσα θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ ή με ARB και να ενταχθούν σε μία διαδοχική, μονά τυφλή προκαταρκτική περίοδο κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη 10 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, ακολουθούμενη από μία μονά τυφλή θεραπεία με sacubitril/βαλσαρτάνη 100 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα, η δόση του οποίου αυξήθηκε σε 200 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8 για διακοπή κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου). Εν συνεχεία, τυχαιοποιήθηκαν στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης, κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν sacubitril/βαλσαρτάνη 200 mg ή εναλαπρίλη 10 mg δύο φορές την ημέρα [sacubitril/βαλσαρτάνη (n=4,209), εναλαπρίλη (n=4,233)].

Η μέση ηλικία του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν 64 έτη και το 19% ήταν ηλικίας 75 ετών ή άνω. Κατά την τυχαιοποίηση το 70% των ασθενών ήταν κατηγορίας II κατά NYHA, το 24% ήταν κατηγορίας III και το 0,7% ήταν κατηγορίας IV. Το μέσο LVEF ήταν 29% και 963 (11,4%) ασθενείς με αρχικό LVEF  $> 35\%$  και  $\leq 40\%$ .

Στην ομάδα του sacubitril/βαλσαρτάνης το 76% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 375 mg). Στην ομάδα της εναλαπρίλης το 75% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 18,9 mg).

Το sacubitril/βαλσαρτάνη ήταν ανώτερο από την εναλαπρίλη, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 21.8% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν 26,5% εναλαπρίλη. Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 4,7% συνολικά για τον θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, 3,1% για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας μόνο και 2,8% για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μόνο. Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 20% έναντι της εναλαπρίλης (βλ. Πίνακα 2). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε νωρίς και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (βλ. Πίνακα 1). Και τα δυο στοιχεία συνέλαβαν στην μείωση του κινδύνου. Ο αιφνίδιος θάνατος αντιστοιχούσε στο 45% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 20% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με sacubitril/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (HR 0,80, p=0,0082). Η ανεπάρκεια της αντλίας αντιστοιχούσε στο 26% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 21% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με sacubitril/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (HR 0,79, p=0,0338).

Αυτή η μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες συμπεριλαμβανομένων των εξής: φύλο, ηλικία, φυλή, γεωγραφική περιοχή, κατηγορία (II/III) κατά NYHA, κλάσμα εξώθησης, νεφρική λειτουργία, ιστορικό διαβήτη ή υπέρτασης, προηγούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση καρδιακής ανεπάρκειας και κολπική μαρμαρυγή.

Το sacubitril/βαλσαρτάνη βελτίωσε την επιβίωση με σημαντική μείωση στη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά 2,8% (sacubitril/βαλσαρτάνη 17%, εναλαπρίλη 19,8%). Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 16% σε σύγκριση με την εναλαπρίλη (βλ. Πίνακα 2).

**Πίνακας 2 Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις συνιστώσες τους και τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά την διάμεση παρακολούθηση των 27 μηνών**

	Sacubitril/β αλσαρτάνη N=4187 <sup>#</sup> n (%)	Εναλαπρίλη N=4212 <sup>#</sup> n (%)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Σχετική μείωση κινδύνου	τιμή p ***
Κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας και νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Επιμέρους συνιστώσες του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου</b>					
Θάνατος ΚΑ αιτιολογίας**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Πρώτη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Δευτερεύον καταληκτικό σημείο</b>					
Θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

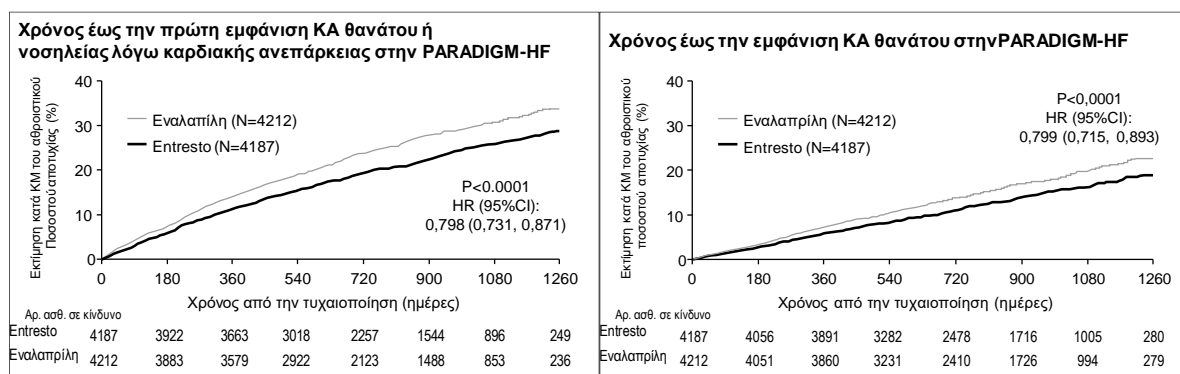
\*Το κύριο καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως ο χρόνος εμφάνισης του πρώτου θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας..

\*\*Ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας συμπεριλαμβάνει όλους τους ασθενείς που κατέληξαν έως την ημερομηνία περικοπής ανεξάρτητα από προηγούμενη νοσηλεία.

\*\*\*Μονόπλευρη τιμή p

<sup>#</sup> Ομάδα πλήρους ανάλυσης

**Εικόνα 1 Καμπύλες Kaplan-Meier για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο και τη συνιστώσα που είναι ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας**



### TITRATION

Η TITRATION ήταν μία μελέτη ασφάλειας και ανοχής διάρκειας 12 εβδομάδων που διεξήχθη σε 538 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία II–IV κατά NYHA) και συστολική δυσλειτουργία (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 35\%$ ) οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα MEA ή με θεραπεία ARB ή λάμβαναν διάφορες δόσεις αναστολέων MEA ή ARB πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση sacubitril/βαλσαρτάνης των 50 mg δύο φορές την ημέρα η οποία τιτλοποιήθηκε προς τα επάνω σε 100 mg δύο φορές την ημέρα και εν συνεχεία έλαβαν την επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα, με δοσολογικό σχήμα 3 ή 6 εβδομάδων.

Περισσότεροι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή ARB ή λάμβαναν θεραπεία χαμηλής δόσης (που ισοδυναμεί με  $<10$  mg εναλαπρίλη/ημέρα) πέτυχαν και διατήρησαν το sacubitril/βαλσαρτάνη 200 mg μετά από τιτλοποίηση της δόσης σε διάστημα 6 εβδομάδων (84,8%) έναντι των 3 εβδομάδων (73,6%). Συνολικά, το 76% των ασθενών πέτυχαν και διατήρησαν την επιθυμητή δόση sacubitril/βαλσαρτάνης 200 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς καμία διακοπή ή τιτλοποίηση της δόσης προς τα κάτω για διάστημα 12 εβδομάδων.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με sacubitril/βαλσαρτάνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στο sacubitril/βαλσαρτάνη είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία. Τα 26 mg, 51 mg και 103 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται στο sacubitril/βαλσαρτάνη είναι ισοδύναμα με τα αντίστοιχα 40 mg, 80 mg και 160 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία.

### Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, το sacubitril/βαλσαρτάνη διασπάται σε βαλσαρτάνη και το προφάρμακο sacubitril. Το sacubitril μεταβολίζεται περαιτέρω στον ενεργό μεταβολίτη LBQ657. Αυτά επιτυγχάνουν μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 2 ώρες, 1 ώρα και 2 ώρες, αντίστοιχα. Η από στόματος απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του sacubitril και της βαλσαρτάνης εκτιμάται ότι είναι περισσότερη από 60% και 23%, αντίστοιχα.



Μετά από δύο φορές την ημέρα χορήγηση sacubitril/βαλσαρτάνης, τα επίπεδα σταθερής κατάστασης του sacubitril, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης επιτυγχάνονται σε τρεις ημέρες. Σε σταθερή κατάσταση, το sacubitril και η βαλσαρτάνη δεν συσσωρεύονται σημαντικά, ενώ το LBQ657 συσσωρεύεται κατά 1,6 φορές. Η χορήγηση με τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στις συστηματικές εκθέσεις sacubitril, LBQ657 και βαλσαρτάνης. Το sacubitril/βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

### Κατανομή

Το sacubitril, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με πρωτεΐνες του πλάσματος (94-97%). Με βάση τη σύγκριση των εκθέσεων στο πλάσμα και στο ENY, το LBQ657 διαπερνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε περιορισμένο βαθμό (0,28%). Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της βαλσαρτάνης και του sacubitril ήταν 75 λίτρα έως 103 λίτρα, αντίστοιχα.

### Βιομετασχηματισμός

Το sacubitril μετατρέπεται άμεσα σε LBQ657 από τις καρβοξυλεστεράσες 1β και 1γ. Το LBQ657 δεν μεταβολίζεται περαιτέρω σε σημαντικό βαθμό. Η βαλσαρτάνη μεταβολίζεται ελάχιστα, καθώς μόνο το 20% της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Στο πλάσμα έχει αναγνωριστεί ένας υδροξυλικός μεταβολίτης της βαλσαρτάνης σε χαμηλές συγκεντρώσεις (<10%).

Καθώς ο μεσολαβούμενος από ένζυμα του CYP450 μεταβολισμός του sacubitril και της βαλσαρτάνης είναι ελάχιστος, η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα ένζυμα του CYP450 δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική.

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδεικνύουν ότι η πιθανότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο CYP 450 είναι χαμηλή δεδομένου ότι υφίσταται περιορισμένος μεταβολισμός του sacubitril/βαλσαρτάνης μέσω των ενζύμων CYP450. Το sacubitril/βαλσαρτάνη δεν επάγει ούτε αναστέλλει τα ένζυμα του CYP450.

### Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, το 52-68% του sacubitril (κυρίως ως LBQ657) και περίπου το 13% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα ούρα. Το 37-48% του sacubitril (κυρίως ως LBQ657) και το 86% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα κόπρανα.

Το sacubitril, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη αποβάλλονται από το πλάσμα με μέση ημίσεια ζωή αποβολής ( $T_{1/2}$ ) περίπου τις 1,43 ώρες, τις 11,48 ώρες και τις 9,90 ώρες, αντίστοιχα.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του sacubitril, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης ήταν σχεδόν γραμμική σε ένα εύρος δοσολογίας του sacubitril/βαλσαρτάνης από 24 mg sacubitril/26 mg βαλσαρτάνης σε 97 mg sacubitril/103 mg βαλσαρτάνης.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Η έκθεση στο LBQ657 και τη βαλσαρτάνη αυξάνεται στους ασθενείς άνω των 65 χρόνων κατά 42% και 30%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

### *Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας*

Παρατηρήθηκε συσχετισμός μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστηματικής έκθεσης στο LBQ657 σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και της έκθεσης στη βαλσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η έκθεση του LBQ657 σε ασθενείς με μέτρια ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ήταν 1,4 έως και 2,2 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), η μεγαλύτερη ομάδα ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη PARADIGM-HF. Η έκθεση στην βαλσαρτάνη ήταν παρόμοια στους ασθενείς μέτριας και σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση. Ωστόσο, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες πλάσματος και, επομένως, είναι απίθανη η αποτελεσματική αφαίρεση με διύλιση.

### *Ανεπαρκές ηπατική λειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις του sacubitril αυξήθηκαν κατά 1,5 και 3,4 φορές, του LBQ657 κατά 1,5 και 1,9 φορές και της βαλσαρτάνης κατά 1,2 και 2,1 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς εθελοντές. Όμως, σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις του LBQ657 αυξήθηκε κατά 1,47 και 3,08 φορές, αντίστοιχα και οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης αυξήθηκαν αντιστίχως κατά 1,09 και 2,20 φορές, σε σύγκριση με παρόμοια υγιή άτομα. Το sacubitril/βαλσαρτάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

### *Επίδραση του φύλου*

Η φαρμακοκινητική του sacubitril/βαλσαρτάνης (sacubitril, LBQ657 και βαλσαρτάνη) είναι παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα (μελέτες στα συστατικά sacubitril και βαλσαρτάνη και/ή sacubitril/βαλσαρτάνη) δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

### Γονιμότητα, αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Η θεραπεία με sacubitril/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης οδήγησε σε αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους σε δόσεις  $\geq 49 \text{ mg sacubitril/51 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα}$  ( $\leq 0,72$  φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο [MRHD] με βάση την AUC) και σε κουνέλια σε δόσεις  $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα}$  (2 φορές και 0,03 φορές τη MRHD με βάση την AUC της βαλσαρτάνης και του LBQ657, αντίστοιχα). Είναι τερατογόνο με βάση τη χαμηλή επίπτωση υδροκέφαλου στο έμβρυο, που σχετίζεται με τοξικές δόσεις για τη μητέρα, η οποία παρατηρήθηκε σε κουνέλια σε δόση sacubitril/βαλσαρτάνης  $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα}$ . Καρδιαγγειακές ανωμαλίες (κυρίως καρδιομεγαλία) παρατηρήθηκαν σε εμβρυϊκά κουνέλια σε μη τοξική δόση για την μητέρα ( $1,46 \text{ mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/day}$ ). Μια μικρή αύξηση σε δύο εμβρυϊκές σκελετικές μεταβολές (παραμορφωμένο στερνίδιο, στερνίδιο διμερούς οστεοποίησης) παρατηρήθηκαν σε κουνέλια με δόση του sacubitril/βαλσαρτάνης  $4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα}$ . Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις του sacubitril/βαλσαρτάνης στο έμβρυο οφείλονται στην ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

Η θεραπεία με sacubitril κατά την διάρκεια οργανογένεσης είχε ως αποτέλεσμα την εμβρυϊκή θνησιμότητα και εμβρυϊκή τοξικότητα (μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου και σκελετικές δυσμορφίες) σε κουνέλια με τοξικές δόσεις για την μητέρα (500 mg/kg/ημέρα, 5,7 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657). Μια ελάχιστη καθυστέρηση γενικά στην οστεοποίηση παρατηρήθηκε σε δόσεις >50 mg/kg/ημέρα. Η διαπίστωση αυτή δεν θεωρείται δυσμενής. Δεν υπήρχαν ενδείξεις εμβρυϊκής τοξικότητας και τερατογένεσης σε κουνέλια που αντιμετωπίστηκαν με sacubitril. Το εμβρυϊκό επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) για το sacubitril ήταν το ελάχιστο 750 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 200 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια (2,2 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657).

Μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους που διεξήχθησαν με το sacubitril σε υψηλές δόσεις έως και 750 mg/kg/ημέρα (2,2 φορές τη MRHD με βάση την AUC) και τη βαλσαρτάνη σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα (0,86 φορές την MRHD με βάση την AUC) υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με sacubitril/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, της κύησης και του θηλασμού μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την επιβίωση του νεογνού.

### Λοιπά προκλινικά ευρήματα

#### *Sacubitril/βαλσαρτάνης*

Οι επιδράσεις του sacubitril/βαλσαρτάνης στις συγκεντρώσεις του β-αμυλοειδούς στο ENY και στον εγκεφαλικό ιστό αξιολογήθηκαν σε νεαρούς (ηλικίας 2-4 ετών) πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με sacubitril/βαλσαρτάνη (24 mg sacubitril/26 mg βαλσαρτάνης /kg/ημέρα) για δύο εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση του Αβ στο ENY σε πιθήκους cynomolgus, αυξάνοντας τα επίπεδα των Αβ1-40, 1-42 και 1-38 στο ENY. Δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του Αβ στον εγκέφαλο. Αυξήσεις των Αβ1-40 και 1-42 στο ENY δεν παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1). Επιπλέον, σε μία τοξικολογική μελέτη σε πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με sacubitril/βαλσαρτάνη στα 146 mg sacubitril/154 mg βαλσαρτάνης /kg/ημέρα για 39 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε ένδειξη για αμυλοειδείς πλάκες στον εγκέφαλο. Το περιεχόμενο αμυλοειδούς, ωστόσο, δεν αξιολογήθηκε ποσοτικά σε αυτή τη μελέτη.

#### *Sacubitril*

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με sacubitril (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), παρατηρήθηκε μείωση στην ανάπτυξη της οστικής μάζας σε σχέση με την ηλικία και την οστική επιμήκυνση. Σε μελέτη με ενήλικες αρουραίους παρατηρήθηκε μόνο μία ελάχιστη παροδική ανασταλτική επίδραση στην οστική πυκνότητα, αλλά όχι σε άλλες παραμέτρους σχετικές με την ανάπτυξη των οστών, υποδεικνύοντας ότι δεν παρουσιάστηκε σχετική επίδραση του sacubitril στα οστά ενήλικων αρουραίων υπό κανονικές συνθήκες. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί η ήπια παροδική παρέμβαση του sacubitril με τη πρόωμη φάση της επούλωσης του κατάγματος σε ενήλικες.

#### *Βαλσαρτάνη*

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), χαμηλές δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα προκάλεσε επίμονες μη αναστρέψιμες μεταβολές των νεφρών που συμπεριλαμβάνουν σωληνοειδή νεφροπάθεια (μερικές φορές συνοδεύεται από νέκρωση των επιθηλιακών σωληναρίων) και της πυελικής διαστολή. Αυτές οι νεφρικές μεταβολές αντιπροσωπεύουν μια αναμενόμενη υπερβολική φαρμακολογική επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των αναστολέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II. Τέτοιες επιδράσεις παρατηρούνται εάν οι αρουραίοι λαμβάνουν θεραπεία κατά την διάρκεια των πρώτων 13 ημερών της ζωής τους. Αυτή η περίοδος συνάδει με 36 εβδομάδες ανθρώπινης κύησης, η οποία θα μπορούσε περιστασιακά να επεκταθεί έως και 44 εβδομάδες μετά τη σύλληψη στους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης  
Κροσποβιδόνη, τύπου Α  
Στεατικό μαγνήσιο  
Τάλκη  
Πυρίτιο κolloειδές άνυδρο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

##### *Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (4000)  
Τάλκη  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

##### *Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (4000)  
Τάλκη  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

##### *Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (4000)  
Τάλκη  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας για φύλαξη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες τύπου blister PVC/PVDC.

### Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28, 56 ή 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28, 56, 168 ή 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3 συσκευασίες των 56) ή 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28, 56, 168 ή 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3 συσκευασίες των 56) ή 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

### Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

### Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουνίου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1058/001	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/008	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/009	20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/010	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/018	196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1058/017

196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1058/017

196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 24 mg/26 mg δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1058/002	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/003	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/011	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/012	20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/019	168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/020	196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυσυσκευασία: 168 (3 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1058/004  
EU/1/15/1058/013

168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 56)  
196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1058/004

168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 56)

EU/1/15/1058/013

196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 49 mg/51 mg δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1058/005	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/006	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/014	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/015	20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/021	168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1058/022	196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία: 168 (3 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1058/007	168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 56)
EU/1/15/1058/016	196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1058/007

168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 56)

EU/1/15/1058/016

196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Entresto 97 mg/103 mg δισκία  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Entresto 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Entresto 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Entresto 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
sacubitril/βαλσαρτάνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Entresto και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Entresto
3. Πώς να πάρετε το Entresto
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Entresto
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Entresto και ποια είναι η χρήση του

Το Entresto είναι ένα φάρμακο που περιέχει ένα αναστολέας της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Περιέχει δύο δραστικές ουσίες, το sacubitril και τη βαλσαρτάνη.

Το Entresto χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενός τύπου χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες.

Αυτός ο τύπος καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζεται όταν η καρδιά είναι αδύναμη και δεν μπορεί να αντλήσει αρκετό αίμα προς τους πνεύμονες και τον υπόλοιπο οργανισμό. Τα πιο συχνά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας είναι αναπνευστική δυσχέρεια, κόπωση, κούραση και οίδημα των αστραγάλων.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Entresto

### Μην πάρετε το Entresto

- σε περίπτωση αλλεργίας στο sacubitril, τη βαλσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε κάποιο άλλο είδος φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη ή ραμπρίλη). Οι αναστολείς ΜΕΑ χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε περίπτωση που λαμβάνετε αναστολέα ΜΕΑ, περιμένετε για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης προτού πάρετε το Entresto (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Entresto»).
- σε περίπτωση που εσείς ή άλλο μέλος της οικογένειάς σας έχει ποτέ εμφανίσει μία αντίδραση που ονομάζεται αγγειοοίδημα (οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του φάρυγγα, δυσκολίες στην αναπνοή) κατά τη λήψη αναστολέα ΜΕΑ ή αναστολέα των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARB) (όπως βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη ή ιρβεσαρτάνη).
- σε περίπτωση που έχετε διαβήτη ή έχετε κάποια νεφρική δυσλειτουργία και αντιμετωπίζετε με ένα φάρμακο για μείωση της αρτηριακής πίεσης που περιέχει αλίσκιρηνη (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Entresto»).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή ηπατική ασθένεια.
- σε περίπτωση που είστε περισσότερο από 3 μήνες έγκυος (καλύτερα να αποφύγετε αυτό το φάρμακο στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης βλέπε «Κύηση και θηλασμός»).

**Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Entresto και ενημερώστε το γιατρό σας.**

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή αφού πάρετε το Entresto:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία με αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) ή με αλίσκιρηνη (βλέπε «Μην πάρετε το Entresto»).
- εάν έχετε ποτέ εμφανίσει αγγειοοίδημα (βλέπε «Μην πάρετε το Entresto» και παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- εάν έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση ή λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή σας πίεση (για παράδειγμα, κάποιο διουρητικό) ή εάν έχετε έμετο ή διάρροια, ειδικά για άτομα ηλικίας των 65 ετών και άνω, ή αν έχετε νεφρική ασθένεια και χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- εάν έχετε σοβαρή νεφρική ασθένεια.
- εάν υποφέρετε από αφυδάτωση.
- εάν έχετε στένωση της νεφρικής σας αρτηρίας.
- εάν έχετε ηπατική ασθένεια.
- εάν παρουσιάσετε ψευδαισθήσεις, παράνοια ή αλλαγές στο μοτίβο ύπνου.

Ενδέχεται να είναι απαραίτητο ο γιατρός σας να ελέγχει την ποσότητα του καλίου στο αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Entresto.

**Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό σας ή το νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Entresto.**

### Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε το φάρμακο αυτό σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 18 ετών) διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

## **Άλλα φάρμακα και Entresto**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να είναι απαραίτητο να αλλάξετε τη δόση, να λάβετε άλλες προφυλάξεις ή, ακόμα και να διακόψετε τη λήψη κάποιου από τα φάρμακα αυτά. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τα ακόλουθα φάρμακα:

- Αναστολείς ΜΕΑ. Μην πάρετε το Entresto με αναστολείς ΜΕΑ. Σε περίπτωση που λαμβάνετε αναστολέα ΜΕΑ, περιμένετε 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του αναστολέα ΜΕΑ προτού ξεκινήσετε να λαμβάνετε το Entresto (βλέπε «Μην πάρετε το Entresto»). Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Entresto, περιμένετε 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Entresto προτού ξεκινήσετε να λαμβάνετε κάποιον αναστολέα ΜΕΑ.
- λοιπά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας ή για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ή αλυσκιδίνη (βλέπε «Μην πάρετε το Entresto»).
- ορισμένα φάρμακα που είναι γνωστά ως στατίνες και χρησιμοποιούνται για τη μείωση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης (για παράδειγμα ατορβαστατίνη).
- σιλδεναφίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας ή της πνευμονικής υπέρτασης.
- φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα του καλίου στο αίμα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα και ηπαρίνη.
- παυσίπονα που ονομάζονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cox-2). Εάν λαμβάνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας ενδέχεται να θέλει να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία κατά την έναρξη ή την προσαρμογή της θεραπείας (βλέπε «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- λίθιο, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων ψυχιατρικής νόσου.
- φουροσεμίδη, ένα φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των διουρητικών τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξηθεί η ποσότητα των ούρων που παράγετε.
- νιτρογλυκερίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της στηθάγχης.
- ορισμένα είδη αντιβιοτικών (ομάδα ριφαμπικίνης), κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης των μεταμοσχευμένων οργάνων) ή αντικά όπως η ριτοναβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV/AIDS).
- μετοφορμίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του διαβήτη.

**Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Entresto.**

## **Κύηση και θηλασμός**

### Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας κατά κανόνα θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος, και θα σας συμβουλέψει να πάρετε κάποιο άλλο φάρμακο αντί του Entresto.

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος άνω των 3 μηνών, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

### Θηλασμός

Το Entresto δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκέφτεστε να ξεκινήσετε θηλασμό.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Προτού οδηγήσετε κάποιο όχημα, χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή χειριστείτε μηχανήματα, ή κάνετε άλλες δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση, βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε πώς επηρεάζετε από το Entresto. Εάν αισθάνεστε ζάλη ή αυξημένη κόπωση κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου, μην οδηγείτε οχήματα ή δίκυκλα και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

### 3. Πώς να πάρετε το Entresto

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνήθως θα ξεκινήσετε λαμβάνοντας 24 mg/26 mg ή 49 mg/51 mg δύο φορές την ημέρα (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει την ακριβή αρχική σας δόση βάσει των φαρμάκων που λαμβάνετε προηγουμένως. Εν συνεχεία ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση ανάλογα με το πως ανταποκρίνεστε στη θεραπεία έως ότου βρεθεί η βέλτιστη δόση για εσάς.

Η συνήθης επιθυμητή δόση είναι 97 mg/103 mg χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Entresto μπορούν να αναπτύξουν χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζαλάδα, ελαφριά ζάλη), υψηλό επίπεδο του καλίου στο αίμα (το οποίο θα ανιχνευθεί από τον γιατρό σας με εξέταση αίματος) ή μειωμένη λειτουργία των νεφρών. Αν συμβεί αυτό, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου παίρνετε, προσωρινά να σας μειώσει τη δόση του Entresto, ή να σταματήσει εντελώς τη θεραπεία σας με το Entresto.

Καταπίνετε τα δισκία με ένα ποτήρι νερό. Μπορείτε να πάρετε το Entresto με ή χωρίς τροφή. Δεν συνιστάται ο διαχωρισμός ή σύνθλιψη των δισκίων.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Entresto από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν κατά λάθος πήρατε περισσότερα δισκία Entresto από όσα πρέπει, ή εάν κάποιος άλλος πήρε τα δισκία σας. Ενημερώστε το συντομότερο δυνατό το γιατρό σας και ξαπλώστε εάν εμφανίσετε έντονη ζάλη και/ή λιποθυμία.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Entresto**

Συνιστάται να παίρνετε το φάρμακό σας την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Ωστόσο, εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, θα πρέπει απλά να πάρετε την επόμενη κατά την προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Entresto**

Η διακοπή της θεραπείας με Entresto μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της πάθησής σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.**

- Σταματήστε τη λήψη του Entresto και καλέστε για ιατρική περίθαλψη αμέσως εάν παρατηρήσετε οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή ή στην κατάποση. Αυτά ενδεχομένως να είναι σημεία αγγειοοιδήματος (Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα).

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω καταστεί σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζαλάδα, ελαφριά ζάλη)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (φαίνεται σε αιματολογική εξέταση)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία (νεφρική ανεπάρκεια)

#### **Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- βήχας
- ζάλη
- διάρροια
- χαμηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων (φαίνεται σε αιματολογική εξέταση)
- κούραση
- (οξεία) νεφρική ανεπάρκεια (σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (φαίνεται σε αιματολογική εξέταση)
- κεφαλαλγία
- λιποθυμία
- αδυναμία
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζαλάδα, ελαφριά ζάλη) κατά τη μετάβαση από καθιστή ή ξαπλωτή θέση σε όρθια θέση
- γαστρίτιδα (πόνος στο στομάχι, ναυτία)
- αίσθημα περιστροφής
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (φαίνεται σε αιματολογική εξέταση)

#### **Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση με εξάνθημα και κνησμός
- ζάλη κατά τη μετάβαση από καθιστή σε όρθια θέση (ή αντίστροφα)

#### **Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1,000 άτομα)

- ψευδαισθήσεις
- αλλαγές στο μοτίβο ύπνου

#### **Πολύ σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10,000 άτομα)

- παράνοια

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.



## 5. Πώς να φυλάσσετε το Entresto

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου κυψέλης μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας για φύλαξη.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία του είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία καταστροφής.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Entresto

- Οι δραστικές ουσίες είναι το sacubitril και η βαλσαρτάνη.
  - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).
  - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).
  - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).
- Τα άλλα συστατικά στον πυρήνα του δισκίου είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο, τάλκη και άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο.
- Η επικάλυψη των δισκίων των 24 mg/26 mg και 97 mg/103 mg περιέχουν υπομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (4000), τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172).
- Η επικάλυψη του δισκίου των 49 mg/51 mg περιέχει υπομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (4000), τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

### Εμφάνιση του Entresto και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Entresto 24 mg/26 mg είναι βιολετί-λευκά, οβάλ δισκία με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «LZ» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Entresto 49 mg/51 mg είναι υποκίτρινα, οβάλ δισκία με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L1» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Entresto 97 mg/103 mg είναι ανοικτό ροζ, οβάλ δισκία με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L11» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 15,1 mm x 6,0 mm.

Τα δισκία διατίθενται σε συσκευασίες των 14, 20, 28, 56, 168 ή 196 δισκίων και σε πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 7 συσκευασίες των 28 δισκίων. Τα δισκία 49 mg/51 mg και 97 mg/103 mg διατίθενται επίσης σε πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 3 συσκευασίες των 56 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

**LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA**

Trimlini 2D  
Lendava 9220  
Σλοβενία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Τέλ/Τel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Τel: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Τέλ/Τel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>