

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 24 mg/26 mg_filmtabletta
Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta
Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta

24,3 mg szakubitrilt és 25,7 mg valzartánt (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tartalmaz filmtablettánként.

Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta

48,6 mg szakubitrilt és 51,4 mg valzartánt (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tartalmaz filmtablettánként.

Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta

97,2 mg szakubitrilt és 102,8 mg valzartánt (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta

Lilásfehér, ovaloid, mindkét oldalán domború filmtabletta, metszett éllel, bemetszés nélkül, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „LZ” mélynyomással. A tabletta megközelítő mérete 13,1 mm × 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta

Halványsárga, ovaloid, mindkét oldalán domború filmtabletta, metszett éllel, bemetszés nélkül, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „L1” mélynyomással. A tabletta megközelítő mérete 13,1 mm × 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta

Világos rózsaszín, ovaloid, mindkét oldalán domború filmtabletta, metszett éllel, bemetszés nélkül, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „L11” mélynyomással. A tabletta megközelítő mérete 15,1 mm × 6,0 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Entresto a tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Entresto javasolt kezdő dózisa naponta kétszer egy 49 mg/51 mg-os tabletta, kivéve az alább leírt helyzeteket. Az Entresto dózisát a beteg toleranciájától függően 2 - 4 hét alatt meg kell duplázni, a naponta kétszer 97 mg/103 mg-os elérendő dózisig (lásd 5.1 pont).

Ha a betegeknél tolerabilitási problémákat észlelnek (a szisztolés vérnyomás ≤ 95 Hgmm, tünetekkel járó hypotonia, hyperkalaemia, veseműködési zavar), az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek módosítása, vagy az Entresto dózisának átmeneti csökkentése vagy a kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

A PARADIGM-HF vizsgálatban az Entresto-t más, a szívelégtelenség kezelésére szolgáló kezelésekkel adták együtt, egy ACE-gátló vagy más, angiotenzin II-receptor-blokkoló (ARB) helyett (lásd 5.1 pont). Korlátozott mennyiségű tapasztalat a jelenleg ACE-gátlót vagy ARB-t nem szedő, vagy ezekből a gyógyszerekből kis dózisokat szedő betegeknél, ezért az ilyen betegeknél naponta kétszer 24 mg/26 mg-os kezdő dózis, és lassú dózisztitrálás (3 - 4 hetente megduplázva) javasolt (lásd 5.1 pont, „TITRATION”).

A kezelést nem szabad elkezdni azoknál a betegeknél, akiknek a szérumban a káliumszintjük $> 5,4$ mmol/l, vagy akiknek a szisztolés vérnyomása < 100 Hgmm (lásd 4.4 pont). Azoknál a betegeknél, akiknek a szisztolés vérnyomása $\geq 100 - 110$ Hgmm, a naponta kétszer 24 mg/26 mg-os kezdő dózis mérlegelendő.

Az Entresto-t nem szabad ACE-gátlóval vagy ARB-vel egyidejűleg alkalmazni. ACE-gátlóval történő egyidejű alkalmazása során fennáll az angiooedema potenciális kockázata, ezért tilos elkezdni az alkalmazását az ACE-gátló kezelés abbahagyását követő 36 órán belül (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

Az Entresto-ban lévő valzartán biohasznosulása jobb, mint a forgalomban lévő, egyéb tabletta gyógyszerformákban lévő valzartáné (lásd 5.2 pont).

Ha egy adag kimarad, a betegnek a következő adagot annak tervezett időpontjában kell bevennie. Nem ajánlott széttörni vagy összezúzni a tablettákat.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A dózisnak összhangban kell lennie az idős beteg vesefunkciójával.

Vesekárosodás

Enyhe fokú vesekárosodás esetén (számított glomerulus filtrációs ráta [eGFR] $60 - 90$ ml/perc/ $1,73$ m²) nem szükséges a dózis módosítása. Közepesen súlyos fokú vesekárosodás esetén (eGFR $30 - 60$ ml/perc/ $1,73$ m²) a naponta kétszer 24 mg/26 mg-os kezdő dózist kell mérlegelni. Mivel nagyon korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a súlyos fokú vesekárosodással (eGFR < 30 ml/perc/ $1,73$ m²) (lásd 5.1 pont), az Entresto-t óvatosan kell alkalmazni, és egy naponta kétszer 24 mg/26 mg-os kezdő dózis javasolt. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nincs tapasztalat, és az Entresto alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Ha az Entresto-t enyhe fokú májkárosodás esetén (Child-Pugh A stádium) adják, nem szükséges a dózis módosítása. Korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a közepesen súlyos fokú májkárosodással (Child-Pugh B stádium) vagy az olyan betegekkel, akiknél a GOT/GPT (ASAT/ALAT)-értékek több mint kétszeresen meghaladják a normálérték felső határát. Az Entresto-t ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni, és a javasolt kezdő dózis naponta kétszer 24 mg/26 mg (lásd 4.4 és 5.2 pont). A súlyos májkárosodásban, biliaris cirrhosisban vagy cholestasisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) az Entresto ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Entresto biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Entresto adható étellel együtt vagy anélkül (lásd 5.2 pont). A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazás (4.4 és 4.5 pont). Az Entresto-t tilos alkalmazni az ACE-gátló-kezelés abbahagyását követő 36 órán belül.
- Ismert angiooedema az anamnézisben, ami korábbi ACE-gátló vagy ARB-kezeléssel van összefüggésben (lásd 4.4 pont).
- Örökletes vagy idiopathiás angiooedema (lásd 4.4 pont).
- Aliszkirén-tartalmú gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy károsodott veseműködésű betegeknél (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.4 és 4.5 pont).
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis (lásd 4.2 pont).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádjá

- Az angiooedema fokozott kockázata miatt a szakubitril/valzartán és egy ACE-gátló kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A szakubitril/valzartán-kezelést tilos elkezdni az ACE-gátló-kezelés utolsó adagjának bevitelét követő 36 órán belül. Amennyiben a szakubitril/valzartán-kezelés leállításra kerül, az ACE-gátló-kezelés nem kezdhető el a szakubitril/valzartán utolsó adagját követő 36 órán belül (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).
- A szakubitril/valzartán direkt renin-inhibitorokkal, például aliszkirénnel történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.5 pont). A szakubitril/valzartán aliszkirén-tartalmú gyógyszerekkel történő kombinációja ellenjavallt a diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3 és 4.5 pont).
- Az Entresto valzartánt tartalmaz, ezért nem szabad egyidejűleg alkalmazni másik, ARB-tartalmú gyógyszerrel (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Hypotonia

A kezelést nem szabad elkezdni, csak akkor, ha a szisztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm. Olyan betegeket, akiknek a szisztolés vérnyomása < 100 Hgmm, nem vizsgáltak (lásd 5.1 pont). A klinikai vizsgálatok során a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél tünetekkel járó hypotoniáról számoltak be (lásd 4.8 pont), különösen a ≥ 65 éves betegeknél, a vesebetegségben szenvedő betegeknél, valamint az alacsony szisztolés vérnyomású betegeknél (< 112 Hgmm). A kezelés elkezdésekor vagy a szakubitril/valzartán dózisének beállítása alatt a vérnyomást rutinszerűen ellenőrizni kell. Ha hypotonia alakul ki, a szakubitril/valzartán dózisének átmeneti csökkentése vagy alkalmazásának abbahagyása javasolt (lásd 4.2 pont). A diuretikumok, az egyidejűleg alkalmazott vérnyomáscsökkentők dózisének módosítása és a hypotonia egyéb okainak (pl. hypovolaemia) a kezelése mérlegelendő. Nagyobb valószínűséggel alakul ki tünetekkel járó hypotonia, ha a betegnek volumenhiánya volt, például vízhajtó kezeléstől, a sóbevitel korlátozásától, hasmenéstől vagy hányástól. A szakubitril/valzartán-kezelés elkezdése előtt a nátrium- és/vagy volumen-depléciót korrigálni kell, ugyanakkor az ilyen, korrekcióra irányuló intézkedések esetén körültekintően mérlegelni kell a volumen-túlterhelés kockázatát is.

Vesekárosodás

A szívelégtelenségben szenvedő betegek vizsgálata mindig ki kell terjedjen a vesefunkció értékelésére is. Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás esetén nagyobb a hypotonia kialakulásának kockázata (lásd 4.2 pont). Nagyon korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat a súlyos fokú vesekárosodással (becsült GFR < 30 ml/perc/1,73 m²), és ezeknél a betegeknél lehet a legnagyobb a hypotonia kockázata (lásd 4.2 pont). A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nincs tapasztalat, és a szakubitril/valzartán alkalmazása nem javasolt.

A veseműködés romlása

A szakubitril/valzartán alkalmazása a vesefunkció csökkenésével járhat. A kockázatot tovább növelheti a dehydratio vagy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont). Az adag csökkentése mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknél a vesefunkció klinikailag jelentős csökkenése alakul ki.

Hyperkalaemia

A kezelést nem szabad elkezdni, ha a szérum káliumszint $> 5,4$ mmol/l. A szakubitril/valzartán alkalmazása a hyperkalaemia fokozott kockázatával járhat, noha hypokalaemia is előfordulhat (lásd 4.8 pont). A szérum káliumszintjének monitorozása javasolt, különösen azoknál a betegeknél, akiknek olyan kockázati tényezőik vannak, mint a vesekárosodás, a diabetes mellitus vagy a hypoaldosteronismus, vagy akik káliumban gazdag étrendet tartanak, vagy akik mineralokortikoid-antagonistákat kapnak (lásd 4.2 pont). Ha a betegeknél klinikailag jelentős hyperkalaemiát észlelnek, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek lecserélése, a kezelés leállítása vagy a dózis átmeneti csökkentése javasolt. Ha a szérum káliumszintje $> 5,4$ mmol/l, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

Angiooedema

A szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél angiooedemáról számoltak be. Ha angiooedema alakul ki, akkor a szakubitril/valzartán adását azonnal fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult jelek és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. Tilos ismét alkalmazni. Igazolt angiooedema esetén, amikor a vizenyő az arcra és az ajkakra korlátozódott, az állapot rendszerint kezelés nélkül megszűnt, bár az antihisztaminok hatásosan enyhítették a tüneteket.

A laryngealis oedemával járó angiooedema végzetes lehet. Amennyiben a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, ami valószínűleg légúti obstrukciót okoz, akkor a megfelelő kezelést, például 1 mg/1 ml adrenalin oldat (0,3 - 0,5 ml) adását és/vagy a légutak átjárhatóságát biztosító intézkedéseket azonnal el kell kezdeni.

Olyan betegeket, akiknek az anamnézisében angiooedema szerepel, nem vizsgáltak. Mivel ilyen esetekben az angiooedema kockázata nagyobb lehet, ezeknél a betegeknél a szakubitril/valzartán alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt. A szakubitril/valzartán ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisben ismert angiooedema szerepel, ami korábbi ACE-gátló vagy ARB-kezeléssel van összefüggésben, vagy veleszületett vagy idiopathiás angiooedemában szenvednek (lásd 4.3 pont).

A fekete bőrű betegek hajlamosabbak az angiooedema kialakulására (lásd 4.8 pont).

Betegek arteria renalis szűkülettel

A szakubitril/valzartán emelheti a vér karbamidszintjét és a szérum kreatininszintet is azoknál a betegeknél, akiknek egyoldali vagy kétoldali arteria renalis szűkületük van. Elővigyázatosság szükséges és a vesefunkció monitorozása javasolt azoknál a betegeknél, akiknek arteria renalis szűkületük van.

NYHA IV-es funkcionális stádiumú betegek

Az ebben a populációban szerzett korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat miatt elővigyázatosság szükséges, ha a szakubitril/valzartánt NYHA IV-es funkcionális stádiumú betegeknél kezdik adni.

B-típusú natriureticus peptid

A B-típusú natriureticus peptid nem megfelelő biológiai markere a szívelégtelenségnek a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél, mivel ez egy neprilizin-szubsztrát (lásd 5.1 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh B stádium) vagy az olyan betegeknél, akiknél az ASAT/ALAT-értékek több mint kétszeresen meghaladják a normálérték felső határát. Ezeknél a betegeknél az expozíció emelkedett lehet, és a biztonságosságot nem igazolták. Ezért elővigyázatosság javasolt, amikor ezeknél a betegeknél alkalmazzák (lásd 4.2 és 5.2 pont). A súlyos májkárosodásban, biliaris cirrhosisban vagy cholestasisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) a szakubitril/valzartán ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pszichiátriai kórképek

A szakubitril/valzartán alkalmazását összefüggésbe hozták pszichiátriai eseményekkel, például hallucinációkkal, paranoiával és pszichotikus eseményekhez kapcsolódó alvászavarokkal. Amennyiben a beteg ilyen eseményeket tapasztal, meg kell fontolni a szakubitril/valzartán-kezelés abbahagyását.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ellenjavallathoz vezető kölcsönhatások

ACE-gátlók

A szakubitril/valzartán ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel a neprilizin (NEP) és az ACE egyidejű gátlása növelheti az angiooedema kockázatát. A szakubitril/valzartán-kezelést tilos elkezdni az ACE-gátló kezelés utolsó adagjának bevitelét követő 36 órán belül. Az ACE-gátló kezelést tilos elkezdni a szakubitril/valzartán utolsó adagját követő 36 órán belül (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Aliszkirén

A szakubitril/valzartán aliszkirén-tartalmú gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3 pont). A szakubitril/valzartán direkt renin-inhibitorokkal, például aliszkirénnel történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.4 pont). A szakubitril/valzartán és aliszkirén kombináció potenciálisan a mellékhatások, mint a hypotonia, a hyperkalaemia és a csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget is) nagyobb gyakoriságával jár (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Kölcsönhatások, melyek miatt az egyidejű alkalmazás nem javasolt

A szakubitril/valzartán valzartánt tartalmaz, ezért nem szabad egyidejűleg alkalmazni másik, ARB-tartalmú gyógyszerrel (lásd 4.4 pont).

Elővigyázatosságot igénylő kölcsönhatások

OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrátok, pl. sztatinok

In vitro adatok azt mutatják, hogy a szakubitril gátolja az OATP1B1 és OATP1B3 transzportereket. Ezért az Entresto növelheti az OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrátok, mint például a sztatinok szisztémás expozícióját. A szakubitril/valzartán egyidejű alkalmazása akár 2-szeresére növelte az atorvasztatin és metabolitjainak C_{max}-értékét, és akár 1,3-szeresére az AUC-értékét. A szakubitril/valzartán és a sztatinok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. A szimvasztatin és az Entresto egyidejű alkalmazásakor nem észleltek klinikailag jelentős kölcsönhatást.

PDE5-inhibitorok, beleértve a szildenafilfil is

Beállított szakubitril/valzartán-kezelést kapó hypertoniás betegek esetében egyszeri adag szildenafil alkalmazása lényegesen nagyobb vérnyomáscsökkenéssel járt, mint a szakubitril/valzartán önmagában történő adása esetén. Ezért elővigyázatosság szükséges, amikor a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél szildenafil vagy egy másik PDE5-inhibitor adását kezdik.

Kálium

Káliummegtakarító vízajtók (triamteren, amilorid), mineralokortikoid antagonisták (például spironolakton, eplerenon), káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók vagy egyéb szerek (mint például a heparin) egyidejű alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedéséhez vagy a szérumban kreatininszint emelkedéséhez vezethet. A szérumban káliumszint monitorozása javasolt, ha a szakubitril/valzartánt ezekkel a szerekkel adják egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) -inhibitorokat is

Idős betegeknél, folyadékhiányos betegeknél (beleértve azokat is, akik vízajtó kezelést kapnak), vagy azoknál a betegeknél, akiknek csökkent a vesefunkciójuk, a szakubitril/valzartán és a nem-szteroid gyulladáscsökkentők egyidejű alkalmazása a vesefunkció romlásának fokozott kockázatához vezethet. Ezért a vesefunkció monitorozása javasolt, amikor nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szedő betegeknél egyidejűleg szakubitril/valzartán-kezelést kezdenek vagy azt módosítják (lásd 4.4 pont).

Lítium

Angiotenzin-konvertáló enzim gátlók vagy angiotenzin II-receptor antagonisták, köztük a szakubitril/valzartán, és lítium egyidejű alkalmazása kapcsán beszámoltak a szérumban lítiumkoncentrációjának reverzibilis emelkedéséről és toxicitás kialakulásáról. Ezért ez a kombináció nem javasolt. Ha a kombináció szükséges, a szérumban lítiumszint körültekintő monitorozása javasolt. Ha vízajtót is alkalmaznak, a lítium-toxicitás kockázata tovább növekedhet.

Furoszemid

A szakubitril/valzartán és a furoszemid egyidejű alkalmazása nem volt hatással a szakubitril/valzartán farmakokinetikai tulajdonságaira, de 50%-kal csökkentette a furoszemid C_{max} -értékét, és 28%-kal az AUC-értékét. Miközben nem volt jelentős változás a vizelettérfogatban, a nátrium vizelettel történő excretiója az egyidejű alkalmazás után 4 órán belül és 24 órán belül csökkent. A furoszemid átlagos napi dózisa a PARADIGM-HF vizsgálat megkezdésétől annak végéig változatlan volt a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknel.

Nitrátok, pl. nitroglicerín

A szakubitril/valzartán és az intravénásan adott nitroglicerín között, a vérnyomáscsökkentés tekintetében nem volt gyógyszerkölcsonhatás. A nitroglicerín és a szakubitril/valzartán egyidejű alkalmazása 5 szívverés/perc szívverésszám különbséggel járt a nitroglicerín önmagában történő adásához képest. A szívfrekvenciára gyakorolt, hasonló hatás jelentkezhet, amikor a szakubitril/valzartánt sublingualis, *per os* vagy transzdermalis nitrátokkal adják együtt. Általában a dózis módosítása nem szükséges.

OATP- és MRP2-transzporterek

A szakubitril aktív metabolitja (LBQ657) és a valzartán OATP1B1, OATP1B3, OAT1 és OAT3 szubsztrátok. A valzartán MRP2 szubsztrát is. Ezért a szakubitril/valzartán OATP1B1-, OATP1B3- és OAT3- (például rifampicin, ciklosporin), OAT1- (pl. tenofovir, cidofovir) vagy MRP2- (például ritonavir) inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti az LBQ657 vagy a valzartán szisztémás expozícióját. Az ilyen gyógyszerekkel történő egyidejű kezelés elkezdésekor vagy befejezésekor kellő elővigyázatosság szükséges.

Metformin

A szakubitril/valzartán és a metformin egyidejű alkalmazása egyaránt 23%-kal csökkentette a metformin C_{max} -értékét és AUC-értékét. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert. Ezért, amikor metformint kapó betegeknel szakubitril/valzartán-kezelést kezdenek, a beteg klinikai státuszát értékelni kell.

Nem jelentős kölcsönhatás

Nem észleltek klinikailag jelentős gyógyszerkölcsonhatásokat, amikor a szakubitril/valzartánt digoxinnal, warfarinnal, hidroklorotiaziddal, amlodipinnel, omeprazollal, karvedilollal vagy levonorgesztre/etinil-ösztadiol kombinációval adták egyidejűleg.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szakubitril/valzartán alkalmazása a terhesség első trimesztere alatt nem javasolt, és a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Valzartán

A terhesség első trimesztere alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitás kockázatára vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem meggyőző, ugyanakkor a kockázat kismértékű növekedése nem zárható ki. Miközben nincsenek az ARB-k kockázatára vonatkozó, kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázatok ennél a gyógyszercsoportnál is előfordulhatnak. Amennyiben az ARB-kezelés folytatását nem tartják elengedhetetlenül szükségesnek, a terhességet tervező betegeket olyan másik vérnyomáscsökkentő kezelésekre kell átállítani, amelyek a terhesség alatti alkalmazásukra vonatkozóan igazolt biztonságossági profillal rendelkeznek. Amikor terhességet állapítanak meg, az ARB-kezelést azonnal le kell állítani, és amennyiben szükséges, egy másik kezelést kell kezdeni. Ismert, hogy a második és harmadik trimeszter alatti ARB-kezelés humán foetotoxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya csontosodásának visszamaradása) és neonatális toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) indukál.

Amennyiben a terhesség második trimeszterétől kezdve ARB-expozíció történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangos ellenőrzése javasolt. ARB-ket szedő anyák csecsemőit a hypotonia észlelése érdekében fokozottan kell obszerválni. (lásd 4.3 pont).

Szakubitril

A szakubitril terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Szakubitril/valzartán

A szakubitril/valzartán terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatokon szakubitril/valzartánnal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szakubitril/valzartán kiválasztódik-e az anyatejbe. Az Entresto összetevői, a szakubitril és a valzartán kiválasztódtak a szoptató patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülött gyermekeknél/csecsemőknél jelentkező mellékhatások potenciális kockázata miatt a szoptatás alatt nem javasolt. Figyelembe véve a szakubitril/valzartán alkalmazásának fontosságát az anyára nézve, el kell dönteni, hogy a szoptatástól tartózkodnak-e, vagy az Entresto alkalmazását függesztik-e fel a szoptatás alatt.

Termékenység

A szakubitril/valzartán humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően nem állnak rendelkezésre adatok. A hím és nőtény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem igazolták a fertilitás károsodását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szakubitril/valzartán kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy alkalmanként szédülés vagy fáradtság előfordulhat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A szakubitril/valzartán-kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatás a hypotonia (17,6%), a hyperkalaemia (11,6%) és a vesekárosodás (10,1%) volt (lásd 4.4 pont). A szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél angiooedemáról (0,5%) számoltak be (lásd a Kiválasztott mellékhatások leírása részt).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszeri kategóriák, majd gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

1. táblázat A mellékhatások felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	Preferált kifejezés	Gyakorisági kategória
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperkalaemia*	Nagyon gyakori
	Hypokalaemia	Gyakori
	Hypoglykaemia	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	Gyakori
	Fejfájás	Gyakori
	Ájulás	Gyakori
	Posturalis szédülés	Nem gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Vertigo	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hypotonia*	Nagyon gyakori
	Orthostaticus hypotonia	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Gyakori
	Hányinger	Gyakori
	Gastritis	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Bőrkiütés	Nem gyakori
	Angiooedema*	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Vesekárosodás*	Nagyon gyakori
	Veseelégtelenség (veseelégtelenség, akut veseelégtelenség)	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Gyakori
	Gyengeség	Gyakori
Pszichiátriai kórképek	Hallucinációk**	Ritka
	Alvászavarok	Ritka
	Paranoia	Nagyon ritka

*Lásd kiválasztott mellékhatások leírása.

**A hallási és látási hallucinációkat beleértve.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Angiooedema

A szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél angiooedemáról számoltak be. A PARADIGM-HF vizsgálatban angiooedemát a szakubitril/valzartánnal kezelt betegek 0,5%-ánál, míg az enalaprillal kezelt betegek 0,2%-ánál jelentettek. Az angiooedema nagyobb előfordulási gyakoriságát észlelték a szakubitril/valzartánnal kezelt (2,4%) és az enalaprillal kezelt (0,5%) fekete bőrű betegeknél (lásd 4.4 pont).

Hyperkalaemia és szérum káliumszint

A PARADIGM-HF vizsgálatban a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél hyperkalaemiáról 11,6%-nál és 5,4 mmol/l feletti szérum káliumkoncentrációról 19,7%-nál, míg az enalaprillal kezelt betegek esetében 14,0%-nál és 21,1%-nál számoltak be.

Vérnyomás

A PARADIGM-HF vizsgálatban a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél hypotóniáról 17,6%-nál és klinikailag jelentős, alacsony szisztolés vérnyomásról (< 90 Hgmm, és a vizsgálat megkezdésétől > 20 Hgmm-es csökkenés) 4,76%-nál, míg az enalaprillal kezelt betegek esetében 11,9%-nál és 2,67%-nál számoltak be.

Vesekárosodás

A PARADIGM-HF vizsgálatban vesekárosodásról számoltak be a szakubitril/valzartánnal kezelt betegek 10,1%-ánál és az enalaprillal kezelt betegek 11,5%-ánál.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az emberi túlادagolására vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Egészséges önkénteseknél 583 mg szakubitril/617 mg valzartán egyszeri adagját és 437 mg szakubitril/463 mg valzartán többszöri adagjait (14 nap) vizsgálták, és azokat jól tolerálták.

A szakubitril/valzartán vérnyomáscsökkentő hatásai miatt a hypotonia a túlادagolás legvalószínűbb tünete. Tüneti kezelést kell alkalmazni.

Magas fehérjekötődése miatt nem valószínű, hogy ez a gyógyszer haemodialysissel eltávolítható (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotenzin rendszerre ható készítmények, angiotenzin II-receptor-blokkolók (ARB), egyéb kombinációk, ATC kód: C09DX04

Hatásmechanizmus

A szakubitril/valzartán egy angiotenzin-receptor-gátlóra és egy neprilizin-inhibitorra jellemző hatásmechanizmust mutat, azáltal, hogy a prodrug szakubitril aktív metabolitja, az LBQ657 útján egyidejűleg gátolja a neprilizint (neutrális endopeptidáz; NEP), és a valzartánon keresztül az angiotenzin II 1-es típusú (AT1) receptort blokkolja. A szakubitril/valzartán szívelégtelenségben szenvedő betegeknél mutakozó egymást kiegészítő kedvező cardiovascularis hatásai a neprilizin által lebontott peptidok, mint például a natriureticus peptidok (NP) mennyiségének LBQ657 általi növekedésével, valamint az angiotenzin II hatásának a valzartán által kifejtett egyidejű gátlásával magyarázható. A natriureticus peptidok a hatásukat a membránhoz kötött guanilat-ciklázal összekapcsolt receptorok aktiválásán keresztül fejtik ki, ami a másodlagos hírvívő, ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) koncentrációjának emelkedését eredményezi, ami vasodilatációt, natriuresist és diuresist, emelkedett glomerulus filtrációs rátát és fokozott renalis véráramlást, a renin és aldosteron felszabadulás gátlását, a szimpatikus aktivitás csökkenését, valamint antihypertrophiás és antifibroticus hatásokat okozhat.

A valzartán azáltal gátolja az angiotenzin II káros cardiovascularis és renalis hatásait, hogy szelektíven blokkolja az AT1-receptort, és ezen kívül gátolja az angiotenzin II-dependens aldosteron felszabadulást is. Ez megelőzi a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer tartós aktivációját, ami vasoconstrictiót, renalis nátrium- és folyadékretenciót, a sejtnövekedés és -proliferáció aktiválódását, valamint következményes maladaptív cardiovascularis remodellinget eredményezhet.

Farmakodinámiás hatások

A szakubitril/valzartán farmakodinámiás hatásait egyszeri és többszöri dózisok alkalmazása után értékelték egészséges alanyoknál és szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, és konzisztensek az egyidejű neprilizin-gátlással és RAAS-blokáddal. Egy, csökkent ejekciós frakciójú (HF_{rEF}) betegekkel végzett, 7 napos, valzartán-kontrollos vizsgálatban a szakubitril/valzartán adása a natriuresis kezdeti emelkedését, emelkedett vizelet cGMP-szintet, illetve a pro-atrialis natriureticus peptid közepső szakaszának (MR-proANP) és az N-terminális prohormon agyi natriureticus peptid (NT-proBNP) plazmaszintjének csökkenését eredményezte a valzartánhoz képest. Egy, csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő betegekkel végzett 21 napos vizsgálatban a szakubitril/valzartán a kiindulási szinthez képest jelentősen növelte a vizelet atrialis natriureticus peptid- és a cGMP-, valamint a plazma cGMP-szintet, és csökkentette a plazma NT-proBNP-, aldosteron- és endothelin-1-szintet. Blokkolta még az AT1-receptort, amit az emelkedett plazma renin-aktivitás és plazma renin-koncentráció bizonyít. A PARADIGM-HF vizsgálatban a szakubitril/valzartán az enalaprilhoz képest csökkentette a plazma NT-proBNP-, és növelte a plazma agyi natriureticus peptid (BNP)- és a vizelet cGMP-szintet. A B-típusú natriureticus peptid nem megfelelő biológiai markere a szívelégtelenségnek a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél, mivel a BNP egy neprilizin-szubsztrát (lásd 4.4 pont). Az NT-proBNP nem neprilizin-szubsztrát, ezért ez egy megfelelőbb biológiai marker.

Egy egészséges férfi vizsgálati alanyokon a QTc-értékelő alapos klinikai vizsgálatban a szakubitril/valzartán egyszeri 194 mg szakubitril/206 mg valzartán és 583 mg szakubitril/617 mg valzartán dózisainak nem volt hatása a szív repolarizációjára.

A neprilizin az agyi és a cerebrospinalis folyadékban (CSF) lévő amiloid- β (A β) clearance-ében érintett enzimek egyike. A szakubitril/valzartán két héten át, napi egyszeri 194 mg szakubitril/206 mg valzartán dózisének egészséges vizsgálati alanyoknak történő adása a cerebrospinalis folyadékban lévő A β 1-38 emelkedését mutatta, a placebohoz képest. A cerebrospinalis folyadékban lévő A β 1-40 és 1-42 koncentrációja nem változott. Ennek a vizsgálati eredménynek a klinikai jelentősége nem ismert (lásd 5.3 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A 24 mg/26 mg-os, a 49 mg/51 mg-os és a 97 mg/103 mg-os hatáserősségeket egyes publikációkban 50, 100 vagy 200 mg-os hatáserősségnek nevezték.

PARADIGM-HF

A PARADIGM-HF elnevezésű, pivotális, III. fázisú vizsgálat egy multinacionális, randomizált, kettős vak vizsgálat volt, amelyben 8442 betegnél hasonlították össze a szakubitril/valzartánt és az enalapril, mindkettőt NYHA II-IV. stádiumú és csökkent ejekciós frakciójú (bal kamrai ejekciós frakció [LVEF] \leq 40%, később \leq 35%-ra módosítva), krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknek adták, egyéb, a szívelégtelenség kezelésére szolgáló kezelés mellett. Az elsődleges összetett végpont a cardiovascularis halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció volt. A 100 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomású, a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő (eGFR $<$ 30 ml/perc/1,73 m²), valamint a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeket a szűréskor kizárták, és ezért őket prospektív módon nem vizsgálták.

A vizsgálatban való részvétel előtt a betegek jól be voltak állítva a hagyományos kezeléssel, amelybe ACE-gátlók/ARB-k ($>$ 99%), béta-blokkolók (94%), mineralokortikoid antagonisták (58%) és diuretikumok (82%) tartoztak. A medián követési időtartam 27 hónap volt, és a betegeket legfeljebb 4,3 évig kezelték.

A betegeknek abba kellett hagyniuk az aktuális ACE-gátló vagy ARB-kezelést, és be kellett lépniük egy szekvenciális, egyszeresen vak bevezetési időszakba, ami alatt naponta kétszer 10 mg enalapril-kezelést kaptak, amit egy egyszeresen vak, napi kétszeri 100 mg szakubitril/valzartán-kezelés követett, melyet naponta kétszer 200 mg-ra emeltek fel (az ez alatt az időszak alatti abbahagyást lásd a 4.8 pontban). Ezután, a vizsgálat kettős vak időszakában, randomizálták őket, ami alatt vagy 200 mg szakubitril/valzartánt vagy 10 mg enalapril kaptak, naponta kétszer [szakubitril/valzartán (n = 4209); enalapril (n = 4233)].

A vizsgált populáció átlagéletkora 64 év volt, és 19%-a volt 75 éves vagy idősebb. A randomizációkor a betegek 70%-a NYHA II. stádiumú, 24%-a III. stádiumú, és 0,7%-a IV. stádiumú volt. Az átlagos LVEF 29% volt, és volt 963 beteg (11,4%), akinek a kiindulási bal kamrai ejekciós frakciója $>$ 35% és \leq 40% volt.

A szakubitril/valzartán-csoportban a betegek 76%-a kapta a kitűzött, napi kétszeri 200 mg-os dózisú kezelést a vizsgálat végén (az átlagos napi adag 375 mg). Az enalapril-csoportban a betegek 75%-a kapta a kitűzött, napi kétszeri 10 mg-os dózisú kezelést a vizsgálat végén (az átlagos napi adag 18,9 mg).

A szakubitril/valzartán jobb volt, mint az enalapril, a cardiovascularis eredetű halálozás vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát 21,8%-ra csökkentve, az enalaprilal kezelt betegekénél tapasztalt 26,5%-hoz képest. A cardiovascularis eredetű halálozás vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció összetett végpont esetén az abszolút kockázatsökkenés 4,7% volt, önmagában a cardiovascularis eredetű halálozás esetén 3,1%, és önmagában a szívelégtelenség miatti első hospitalizáció esetén 2,8% volt. A relatív kockázatsökkenés 20% volt az enalaprilhoz viszonyítva (lásd 2. táblázat). Ezt a hatást korán észlelték, és a vizsgálat időtartama alatt mindvégig fennmaradt (lásd 1. ábra). Mindkét összetevő hozzájárult a kockázatsökkenéshez. A cardiovascularis eredetű halálozás 45%-áért a hirtelen halál felelős, és ez 20%-kal csökkent a szakubitril/valzartánnal kezelt betegekénél, az enalaprilal kezelt betegekhez képest (HR 0,80, p = 0,0082). A cardiovascularis eredetű halálozás 26%-áért az elégtelen pumpafunkció felelős, és ez 21%-kal csökkent a szakubitril/valzartánnal kezelt betegekénél, az enalaprilal kezelt betegekhez képest (HR 0,79, p = 0,0338).

Ezt a kockázatsökkenést konzekvensen megfigyelték a következők szerinti alcsoportokban: nem, életkor, rassz, földrajzi elhelyezkedés, NYHA stádium (II/III), ejekciós frakció, vesefunkció, az anamnézisben szereplő diabetes vagy hypertonia, korábbi szívelégtelenség kezelése és pitvarfibrillatio.

A szakubitril/valzartán az ösztörtalitás 2,8%-os, jelentős csökkenésével javította a túlélést (szakubitril/valzartán 17%, enalapril 19,8%). A relatív kockázatsökkenés 16%-os volt az enalaprilhoz képest (lásd 2. táblázat).

2. táblázat A kezelés hatása az elsődleges összetett végpont, annak összetevői és az ösztörtalitás esetén, 27 hónapos medián követési időtartam mellett

	Szakubitril/ valzartán N = 4187 [#] n (%)	Enalapril N = 4212 [#] n (%)	Relatív hazard (95%-os CI)	relatív kockázat- csökkenés	p-érték***
A CV halálozásból és a szívelégtelenség miatti hospitalizációból álló elsődleges összetett végpont	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20%	0,0000002
Az elsődleges összetett végpont egyes összetevői					
CV halálozás**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20%	0,00004
Első, szívelégtelenség miatti hospitalizáció	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,00004
Másodlagos végpont					
Ösztörtalitás	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

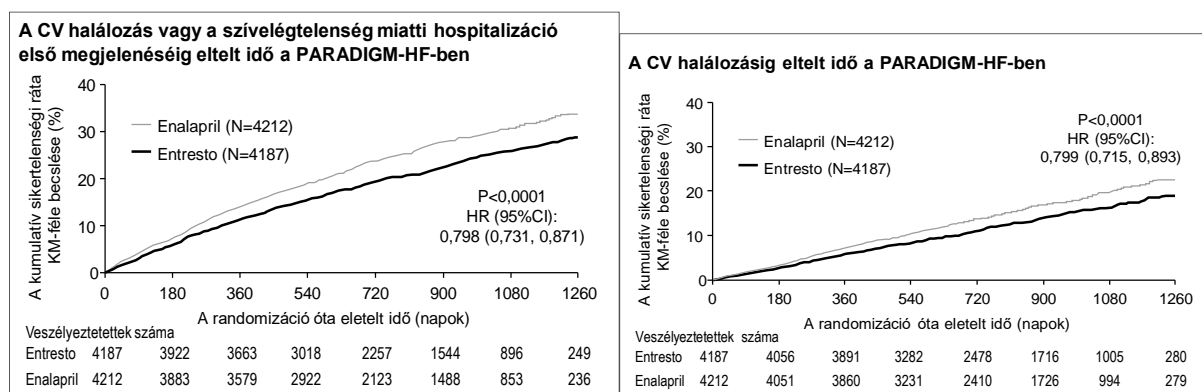
*Az elsődleges végpont definíciója a cardiovascularis eredetű halálozás vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció első eseményéig eltelt idő volt.

**A cardiovascularis (CV) eredetű halálozásba beletartozott minden olyan beteg, aki a lezárási időpontig meghalt, tekintet nélkül a korábbi hospitalizációra.

***Egyoldalas p-érték.

[#]Teljes analízis halmaz.

1. ábra Az elsődleges összetett végpont és a cardiovascularis halálzási komponens Kaplan-Meier-féle görbéje



TITRATION

A TITRATION egy 12 hetes biztonságossági és tolerabilitási vizsgálat volt, amit 538, krónikus szívelégtelenségben (NYHA II–IV stádium) és szisztolés dysfunctióban (bal kamrai ejekciós frakció $\leq 35\%$) szenvedő, korábban ACE-gátlót vagy ARB-kezelést még nem kapott, vagy a vizsgálatba történő belépés előtt különböző dózisu ACE-gátlókat vagy ARB-eket kapó beteggel végeztek. A betegek naponta kétszer 50 mg kezdő dózis szakubitril/valzartánt kaptak, amit naponta kétszer 100 mg-ra, majd az elérendő, naponta kétszer 200 mg-ra emeltek, egy 3 hetes vagy egy 6 hetes kezelési rend alapján.

A korábban ACE-gátlót vagy ARB-kezelést még nem kapott vagy csak kis dózisu kezelést kapó (napi < 10 mg enalaprillal ekvivalens) betegek közül több jutott el a 200 mg-os szakubitril/valzartán-kezelésig, és képes volt ezen a dózison maradni, ha a dózisemelés 6 hét (84,8%), és nem 3 hét (73,6%) alatt történt. Összességében a betegek 76%-a jutott el a naponta kétszer 200 mg-os szakubitril/valzartán céldózisig, és képes volt ezen a dózison maradni, anélkül, hogy 12 hét alatt meg kellett volna szakítani az adagolást, vagy csökkenteni kellett volna a dózist.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a szakubitril/valzartán vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a szívelégtelenség kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szakubitril/valzartán kombinációs készítményben lévő valzartán biohasznosulása jobb, mint a forgalomban lévő, egyéb tablettá gyógyszerformákban lévő valzartáné. A szakubitril/valzartán kombinációs készítményben lévő 26 mg, 51 mg és 103 mg valzartán a forgalomban lévő, egyéb tablettá gyógyszerformákban lévő 40 mg, 80 mg és 160 mg valzartánnal egyenértékű.

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a szakubitril/valzartán kombinációs készítmény valzartánra és a prodrug szakubitrilra disszociál. A szakubitril tovább metabolizálódik az LBQ657 aktív metabolittá. Ezek a plazma csúcskoncentrációkat sorrendben 2 óra, 1 óra és 2 óra múlva érik el. A szakubitril orális úton történő abszolút biohasznosulása a becslések szerint több mint 60% és a valzartáné több mint 23%.

A szakubitril/valzartán napi kétszeri adagolása után a szakubitril, az LBQ657 és a valzartán dinamikus egyensúlyi állapotú szintje három nap alatt alakul ki. Dinamikus egyensúlyi állapotban a szakubitril és a valzartán nem akkumulálódik jelentősen, miközben az LBQ657 akkumulációja 1,6-szeres. Étellel történő adásának nincs klinikailag jelentős hatása a szakubitril, LBQ657 és valzartán szisztémás expozíciójára. A szakubitril/valzartán kombinációs készítmény adható étellel vagy anélkül is.

Eloszlás

A szakubitril, az LBQ657 és a valzartán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (94 - 97%). A plazma- és a cerebrospinalis folyadék-expozíciók összehasonlítása alapján az LBQ657 korlátozott mértékben (0,28%) átjut a vér-agy gáton. A valzartán átlagos látszólagos eloszlási térfogata 75 liter és a szakubitrilé 103 liter volt.

Biotranszformáció

A szakubitrilt az 1b és 1c karboxilészterázok azonnal LBQ657-té konvertálják. Az LBQ657 nem metabolizálódik tovább jelentős mértékben. A valzartán minimálisan metabolizálódik, a dózis mindössze 20%-a nyerhető vissza metabolitok formájában. A valzartán egy hidroxil metabolitját azonosították a plazmában, alacsony koncentrációban (< 10%).

Mivel a szakubitril és a valzartán CYP450-enzim által mediált metabolizmusa minimális, az olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek hatással vannak a CYP450-enzimekre, várhatóan nem befolyásolja a farmakokinetikai tulajdonságokat.

In vitro metabolizmus vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP450-alapú gyógyszerkölsönhatások valószínűsége kicsi, mivel a szakubitril/valzartán CYP450-enzimek útján történő metabolizmusa korlátozott. A szakubitril/valzartán nem indukálja vagy gátolja a CYP450-enzimeket.

Elimináció

Szájon át történő alkalmazást követően a szakubitril 52 - 68%-a (elsősorban LBQ657 formájában) és a valzartán és metabolitjainak körülbelül 13%-a választódik ki a vizeletbe. A szakubitril 37 - 48%-a (elsősorban LBQ657 formájában) és a valzartán és metabolitjainak 86%-a választódik ki a székletbe.

A szakubitril, az LBQ657 és a valzartán sorrendben megközelítőleg 1,43 órás, 11,48 órás és 9,90 órás átlagos eliminációs felezési idővel ($T_{1/2}$) eliminálódik a plazmából.

Linearitás/nem-linearitás

A szakubitril, az LBQ657 és a valzartán farmakokinetikai tulajdonságai a szakubitril/valzartán 24 mg szakubitril/26 mg valzartán és 97 mg szakubitril/103 mg valzartán közötti dózistartományában megközelítőleg lineárisak voltak.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az LBQ657-expozíció a 65 éves kor feletti betegeknel 42%-kal míg a valzartán-expozíció 30%-kal emelkedett, a fiatalabb betegeknel észlelthez képest.

Vesekárosodás

Összefüggést észleltek a vesefunkció és az LBQ657 szisztémás expozíciója között az enyhe - súlyos fokú vesekárosodásnál. Az LBQ657-expozíció közepesen súlyos fokú ($30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$) és súlyos fokú vesekárosodás esetén ($15 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$) 1,4-szer és 2,2-szer magasabb volt, mint enyhe fokú vesekárosodás esetén ($60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$), ami a PARADIGM-HF vizsgálatba bevont legnagyobb betegcsoport volt). A valzartán-expozíció hasonló volt közepesen súlyos és súlyos fokú vesekárosodás, mint enyhe fokú vesekárosodás esetén. Dializált betegekkel nem végeztek vizsgálatokat. Ugyanakkor az LBQ657 és a valzartán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy a dialízis hatékonyan eltávolítaná.

Májkárosodás

Enyhe – közepesen súlyos fokú májkárosodás esetén, a megfelelő egészséges vizsgálati alanyokhoz viszonyítva, a szakubitril-expozíció sorrendben az 1,5 - 3,4-szeresére, az LBQ657-expozíció az 1,5 - 1,9-szeresére, és a valzartán-expozíció az 1,2 - 2,1-szeresére növekedett. Ugyanakkor enyhe – közepesen súlyos fokú májkárosodás esetén, a megfelelő egészséges vizsgálati alanyokhoz viszonyítva, az LBQ657 szabad koncentrációjának expozíciója sorrendben az 1,47-szorosára és 3,08-szorosára, és a valzartán szabad koncentrációjának expozíciója sorrendben az 1,09-szorosára és 2,20-szorosára növekedett. A szakubitril/valzartán súlyos májkárosodás esetén, biliaris cirrrosisban vagy cholestasisban szenvedő betegeknel nem vizsgálták (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A nem hatása

A szakubitril/valzartán (szakubitril, LBQ657 és valzartán) farmakokinetikai tulajdonságai férfiak és nők esetében hasonlóak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és fertilitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok (beleértve a szakubitril és valzartán összetevőkkel és/vagy a szakubitril/valzartánnal végzett vizsgálatokat is) azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Fertilitás, reprodukció és fejlődés

Az organogenesis alatti szakubitril/valzartán-kezelés fokozott embryofoetalis letalitást eredményezett patkányoknál a napi $\geq 49 \text{ mg}$ szakubitril/51 mg valzartán/ttkg dózisokban (az AUC alapján a maximális javasolt humán dózis [MRHD] $\leq 0,72$ -szorososa) és nyulaknál a napi $\geq 4,9 \text{ mg}$ szakubitril/5,1 mg valzartán/ttkg dózisokban (a valzartán és az LBQ657 AUC alapján az MRHD sorrendben 2-szerese és 0,03-szorososa). Az anyai toxicitást okozó dózisokkal járó, alacsony incidenciájú hydrocephalia alapján teratogén, amit nyulaknál, napi $\geq 4,9 \text{ mg}$ szakubitril/5,1 mg valzartán/ttkg szakubitril/valzartán dózisok mellett figyeltek meg. Egy, az anyára nem toxikus dózis (1,46 mg szakubitril/1,54 mg valzartán/ttkg/nap) mellett nyulak foetusainál cardiovascularis rendellenességeket (elsősorban cardiomegaliát) észleltek. Két foetalis szeptális eltérés (torz sternum szegmentum, sternebra bipartita ossificatio) enyhe emelkedését észlelték nyulaknál, 4,9 mg szakubitril/5,1 mg valzartán/ttkg/nap-os szakubitril/valzartán dózis mellett. A szakubitril/valzartán embryofoetalis mellékhatásai az angiotenzin-receptor antagonisták aktivitásának tulajdoníthatók (lásd 4.6 pont).

Nyulaknál az organogenesis alatti szakubitril-kezelés az anyai toxicitással járó dózisokban (500 mg/ttkg/nap; az LBQ657 AUC-je alapján a maximális javasolt humán dózis 5,7-szerese) embryofoetalis letalitást és embryofoetalis toxicitást (csökkent foetalis testtömeg és szeptális malformációk) eredményezett. Az ossificatio enyhe, generalizált késését figyelték meg > 50 mg/ttkg/nap dózis mellett. Ezt a vizsgálati eredményt nem tekintették kórosnak. A szakubitrillal kezelt patkányoknál nem észleltek az embryofoetalis toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot. Az embryofoetalis, mellékhatást még nem okozó szint (*no observed adverse effect level* – NOAEL) a szakubitril esetén legalább napi 750 mg/ttkg volt patkányoknál, és napi 200 mg/ttkg volt nyulaknál (az LBQ657 AUC-je alapján a maximális javasolt humán dózis 2,2-szerese).

A patkányokkal legfeljebb 750 mg/ttkg/nap szakubitril dózisokkal (az AUC alapján az MRHD 2,2-szerese) és a legfeljebb 600 mg/ttkg/nap valzartán dózisokkal (az AUC alapján az MRHD 0,86-szorosa) végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok azt mutatják, hogy az organogenesis, gestatio és lactatio alatt végzett szakubitril/valzartán-kezelés befolyásolhatja az utódok fejlődését és túlélését.

Egyéb preklinikai vizsgálati eredmények

Szakubitril/valzartán

A szakubitril/valzartánnak a cerebrospinalis folyadékban és agyi szövetekben lévő amiloid- β koncentrációkra gyakorolt hatásait fiatal (2 - 4 éves), két hétig szakubitril/valzartánnal (napi 24 mg szakubitril/26 mg valzartán/ttkg) kezelt makákók esetén értékelték. Ebben a vizsgálatban a makákóknál csökkentette a cerebrospinalis folyadék A β clearance-ét, a cerebrospinalis folyadék A β 1-40-, 1-42- és 1-38-szintet emelve. Ennek megfelelő A β -szint emelkedés az agyban nem volt. Egy egészséges önkéntesekkel végzett 2 hetes humán vizsgálatban nem észlelték a cerebrospinalis folyadék A β 1-40- és 1-42-szint emelkedését (lásd 5.1 pont). Ezen kívül a 39 héten át adott, napi 146 mg szakubitril/154 mg valzartán/ttkg szakubitril/valzartánnal kezelt makákók esetén nem volt agyi amiloidplakkok jelenlétére utaló bizonyíték. Ugyanakkor a kvantitatív amiloid-tartalmat nem mérték ebben a vizsgálatban.

Szakubitril

A szakubitrillal kezelt fiatal patkányoknál (7 - 70 posztnatális nap) csökkenés mutatkozott az életkorfüggő csonttömeg-kialakulásban és a csont-elongációban. Egy felnőtt patkányokkal végzett vizsgálat csak minimális, a csont ásványianyag sűrűségére gyakorolt, tranzien inhibitoros hatást mutatott, de nem mutatott hatást a csontnövekedés semmilyen más, egyéb paraméterére, ami arra utal, hogy a szakubitrilnek normális körülmények között felnőtt betegpopulációban nincs jelentős hatása a csontokra. Ugyanakkor felnőtteknél nem zárható ki a szakubitril enyhe, a csonttörés gyógyulásának korai fázisára gyakorolt, átmeneti hatása.

Valzartán

A valzartánnal kezelt fiatal patkányoknál (7 - 70 posztnatális nap) már a napi 1 mg/ttkg-os, alacsony dózisok tartós, irreverzibilis veseelváltozásokat okoztak, amelyek tubularis nephropathiából (amit néha tubularis epithelialis necrosis kísért) és vesemedence-tágulatból álltak. Ezek a renalis elváltozások az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók és az angiotenzin-II 1-es típusú receptor blokkolók várható, felfokozott farmakológiai hatását reprezentálják. Ezeket a hatásokat akkor figyelték meg, ha a patkányokat az életük első 13 napja alatt kezelték. Ez az időszak embernél a 36. gesztációs héttel esik egybe, ami embernél alkalmanként legfeljebb a fogamzás utáni 44. hétig tolódhat ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

mikrokristályos cellulóz
alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz
A típusú kroszpovidon
magnézium-sztearát
talkum
vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat

Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta

hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s)
titán-dioxid (E171)
makrogol (4000)
talkum
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta

hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s)
titán-dioxid (E171)
makrogol (4000)
talkum
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)

Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta

hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s)
titán-dioxid (E171)
makrogol (4000)
talkum
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC buboréksomagolás.

Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta

Kiszerelés: 14, 20, 28, 56 vagy 196 filmtabletta, és a gyűjtőcsomagolás 196 (7-szer 28) filmtablettát tartalmaz.

Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta

Kiszerelés: 14, 20, 28, 56, 168 vagy 196 filmtabletta, és a gyűjtőcsomagolás 168 (3-szor 56) vagy 196 (7-szer 28) filmtablettát tartalmaz.

Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta

Kiszerelés: 14, 20, 28, 56, 168 vagy 196 filmtabletta, és a gyűjtőcsomagolás 168 (3-szor 56) vagy 196 (7-szer 28) filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta

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

Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta

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

Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. június 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

24,3 mg szakubitrilt és 25,7 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta
196 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Entresto 24 mg/26 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

24,3 mg szakubitrilt és 25,7 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7-szer 28) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1058/017 196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Entresto 24 mg/26 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

24,3 mg szakubitrilt és 25,7 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1058/017 196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Entresto 24 mg/26 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48,6 mg szakubitrilt és 51,4 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta
168 filmtabletta
196 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Entresto 49 mg/51 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48,6 mg szakubitrilt és 51,4 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3-szor 56) filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7-szer 28) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1058/004	168 filmtabletta (3-szor 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Entresto 49 mg/51 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48,6 mg szakubitrilt és 51,4 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

56 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1058/004	168 filmtabletta (3-szor 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Entresto 49 mg/51 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

97,2 mg szakubitrilt és 102,8 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta
168 filmtabletta
196 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Entresto 97 mg/103 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

97,2 mg szakubitrilt és 102,8 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3-szor 56) filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7-szer 28) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1058/007	168 filmtabletta (3-szor 56)
EU/1/15/1058/016	196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Entresto 97 mg/103 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitritil/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

97,2 mg szakubitritilt és 102,8 mg valzartánt tartalmaz (szakubitritil-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

56 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1058/007	168 filmtabletta (3-szor 56)
EU/1/15/1058/016	196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Entresto 97 mg/103 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta
Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta
Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Entresto és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Entresto szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Entresto-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Entresto-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Entresto és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Entresto egy angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitort tartalmazó gyógyszer. Két hatóanyaga van, a szakubitril és a valzartán.

Az Entresto-t a tartósan fennálló szívelégtelenség egyik fajtájának kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

Ez a típusú szívelégtelenség akkor alakul ki, amikor a szív gyenge, és nem tud elegendő vért pumpálni a tüdők és a szervezet többi része felé. A szívelégtelenség leggyakoribb tünetei a légszomj, a fáradtság, a gyengeség és a bokák dagadása.

2. Tudnivalók az Entresto szedése előtt

Ne szedje az Entresto-t

- ha allergiás a szakubitrilra, a valzartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön egy másik típusú gyógyszert, úgynevezett angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlót szed (például enalapril, lizinopril vagy ramipril). Az ACE-gátlókat a magas vérnyomás és a szívelégtelenség kezelésére alkalmazzák. Ha ACE-gátlót szedett, az utolsó adag bevétele után várjon 36 órát, mielőtt elkezdi szedni az Entresto-t (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Entresto”).
- ha Önnek vagy egy családtagjának valaha angioödémának nevezett reakciója volt (az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadása, nehézlégzés), amikor egy ACE-gátlót vagy egy angiotenzin-receptor-blokkolót (ARB) (mint például valzartánt, telmizartánt vagy irbezartánt) szedett.
- ha Önnek cukorbetegsége vagy vesekárosodása van, és aliszkirén tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel kezelik (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Entresto”).
- ha Önnek súlyos májbetegsége van.
- ha Ön több mint 3 hónapos terhes (jobb kerülni ezt a gyógyszert a korai terhesség alatt is, lásd „Terhesség és szoptatás”).

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, ne szedje az Entresto-t, és beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Entresto szedése előtt vagy alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Önt angiotenzin-receptor blokkolóval (ARB) vagy aliszkirénnel kezelik (lásd „Ne szedje az Entresto-t”).
- ha Önnek valaha angioödémája volt (lásd „Ne szedje az Entresto-t” és 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- ha Önnek alacsony a vérnyomása vagy bármilyen más, olyan gyógyszert szed, ami csökkenti a vérnyomását (például vízhajtót), vagy hányása vagy hasmenése van, különösen akkor, ha Ön 65 éves vagy idősebb, vagy, ha vesebetegsége és alacsony vérnyomása van.
- ha Önnek súlyos vesebetegsége van.
- ha Ön folyadékhiány miatt kiszáradásos állapotban van.
- ha a veséjét ellátó verőéren szűkület van.
- ha Önnek májbetegsége van.
- ha Ön olyan dolgokat lát, hall vagy érzékel, amik nincsenek jelen (hallucinációk), vagy ha Önnél téveszmék fordulnak elő (paranoia), illetve ha megváltoznak az alvási szokásai.

Kezelőorvosa rendszeres időközönként ellenőrizheti a vérében lévő kálium mennyiségét az Entresto-kezelés alatt.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, az Entresto szedése előtt mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Gyermekek és serdülők

Ne adja gyermekeknek vagy serdülőknek (18 éves kor alatt) ezt a gyógyszert, mivel ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Entresto

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Szükségessé válhat az adag megváltoztatása, egyéb óvintézkedések megtétele, vagy akár az egyik gyógyszer szedésének leállítása. Ez különösen fontos az alábbi gyógyszereknél:

- ACE-gátlók. Ne szedje az Entresto-t ACE-gátlókkal együtt. Ha ACE-gátlót szedett, az ACE-gátló utolsó adagjának bevétele után várjon 36 órát, mielőtt elkezd szedni az Entresto-t (lásd „Ne szedje az Entresto-t”). Ha abbahagyja az Entresto szedését, az Entresto utolsó adagjának bevétele után várjon 36 órát, mielőtt elkezdi szedni egy ACE-gátlót.
- egyéb, a szívelégtelenség kezelésére vagy a vérnyomás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az angiotenzin-receptor blokkolók vagy az aliszkirén (lásd „Ne szedje az Entresto-t”).
- bizonyos, sztatinok néven ismert gyógyszerek, amelyeket a magas koleszterinszint csökkentésére alkalmaznak (például az atorvasztatin).
- szildenafil, a merevedési zavar vagy a tüdőben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- a vérben lévő kálium mennyiségét növelő gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a káliumpótlók, a káliumot tartalmazó sópótlók, a káliummegtakarító gyógyszerek és a heparin.
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőknek vagy szelektív ciklooxygenáz-2- (COX-2-) gátlóknak nevezett fájdalomcsillapítók. Ha Ön ezek valamelyikét szedi, lehet, hogy a kezelés elkezdésekor vagy annak módosításakor kezelőorvosa ellenőrizni akarja az Ön veseműködését (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- lítium, a pszichiátriai betegségek bizonyos típusainak kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- furoszemid, egy, a vízajtók közé tartozó gyógyszer, amit a termelődő vizelet mennyiségének növelésére alkalmaznak.
- nitroglicerin, az angina pectorisz (szív eredetű mellkasi fájdalom) kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- bizonyos típusú antibiotikumok (rifamicin-csoport), ciklosporin (az átültetett szervek kilökődésének megelőzésére alkalmazzák) vagy vírusellenes szerek, mint például a ritonavir (a HIV/AIDS kezelésére alkalmazzák).
- metformin, a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, az Entresto szedése előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

El kell mondja kezelőorvosának, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy terhes lehet). Kezelőorvosa általában azt fogja tanácsolni Önnek, hogy hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, mielőtt teherbe esik, vagy amint megtudja, hogy terhes, és azt fogja javasolni, hogy szedjen egy másik gyógyszert az Entresto helyett.

Ez a gyógyszer a korai terhesség alatt nem javasolt, és tilos szedni, ha már több mint 3 hónapos terhes, mivel súlyosan károsíthatja a gyermeket, ha a terhesség harmadik hónapja után alkalmazza.

Szoptatás

Az Entresto alkalmazása a szoptató anyáknál nem javasolt. Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat vagy szoptatni szeretne.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mielőtt gépjárművet vezetne, szerszámokat használna vagy gépeket kezelne, vagy olyan tevékenységeket végezne, amelyekhez koncentráció szükséges, győződjön meg róla, hogy hogyan hat Önre az Entresto. Ha a gyógyszer szedése alatt szédül, vagy nagyon fáradtnak érzi magát, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne használjon szerszámokat vagy ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni az Entresto-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelést rendszerint naponta kétszer 24 mg/26 mg vagy 49 mg/51 mg szedésével fogja kezdeni (egy tabletta reggel, és egy tabletta este). Kezelőorvosa annak alapján, hogy milyen gyógyszereket szedett korábban, meg fogja határozni az Ön pontos kezdő adagját. Ezután kezelőorvosa attól függően fogja módosítani az adagot, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, mindaddig, amíg meg nem találja az Ön számára megfelelő adagot.

A szokásos javasolt elérendő adag a naponta kétszer 97 mg/103 mg (egy tabletta reggel, és egy tabletta este).

Az Entresto-t szedő betegeknél alacsony vérnyomás (szédülés, szédelés), a vér magas káliumszintje (ami akkor mutatható ki, ha kezelőorvosa vérvizsgálatot végez) vagy csökkent vesefunkció alakulhat ki. Ha ez bekövetkezik, kezelőorvosa csökkentheti bármelyik másik gyógyszer adagját, amit szed, átmenetileg csökkentheti az Entresto adagját, vagy teljesen leállítja Önnél az Entresto-kezelést.

A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni. Az Entresto-t beveheti étellel együtt vagy anélkül. Nem ajánlott széttörni vagy összezúzni a tablettákat.

Ha az előírtnál több Entresto-t vett be

Ha véletlenül túl sok Entresto tablettát vett be, vagy valaki más vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon kezelőorvosához. Ha erős szédülést és/vagy ájulást érez, amilyen gyorsan csak lehet, mondja el kezelőorvosának, és feküdjön le.

Ha elfelejtette bevenni az Entresto-t

Javasolt, hogy a gyógyszert minden nap ugyanabban az időben vegye be. Ugyanakkor, ha elfelejt bevenni egy adagot, egyszerűen csak vegye be a következőt a tervezett időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Entresto szedését

Az Entresto-kezelés leállítása súlyosbíthatja a betegségét. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, kivéve, ha azt kezelőorvosa tanácsolja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek.

- Hagyja abba az Entresto szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadását észleli, ami nehézlégzést vagy nehezített nyelést okozhat. Ezek az angioödéma jelei lehetnek (egy nem gyakori mellékhatás, ami 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

További, lehetséges mellékhatások:

Ha az alább felsorolt mellékhatásoknak bármelyike súlyossá válik, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- alacsony vérnyomás (szédülés, kábultság);
- magas káliumszint a vérben (vérvizsgálat jelzi);
- csökkent veseműködés (vesekárosodás).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- köhögés;
- szédülés;
- hasmenés;
- alacsony vörösvértestszám (vérvizsgálat jelzi);
- fáradtság;
- (heveny) veseelégtelenség (súlyos vesebetegség);
- alacsony káliumszint a vérben (vérvizsgálat jelzi);
- fejfájás;
- ájulás;
- gyengeség;
- hányinger;
- alacsony vérnyomás (szédülés, kábultság), amikor ülő vagy fekvő testhelyzetből feláll;
- gyomorhurut (gyomorfájdalom, hányinger);
- forgó jellegű szédülés;
- alacsony vércukorszint (vérvizsgálat jelzi).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bőrkiütéssel és viszketéssel járó allergiás reakció;
- szédülés, amikor ülő testhelyzetből feláll.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- olyan dolgokat lát, hall vagy érzel, amik nincsenek jelen (hallucinációk);
- az alvási szokások megváltozása.

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- téveszmék (paranoia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Entresto-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne vegye be ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a felbontás jelei láthatók rajta.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Entresto?

- A készítmény hatóanyagai a szakubitril és a valzartán.
 - 24,3 mg szakubitril és 25,7 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) 24 mg/26 mg-os filmtablettánként.
 - 48,6 mg szakubitril és 51,4 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) 49 mg/51 mg-os filmtablettánként.
 - 97,2 mg szakubitril és 102,8 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) 97 mg/103 mg-os filmtablettánként.
- Egyéb összetevők a tablettamagban: mikrokristályos cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz, kroszpovidon, magnézium-sztearát, talkum és vízmentes koloid szilícium-dioxid.
- A 24 mg/26 mg-os és a 97 mg/103 mg-os tablettá bevonata hipromellózt, titán-dioxidot (E171), makrogolt (makrogol 4000), talkumot, vörös vas-oxidot (E172) és fekete vas-oxidot (E172) tartalmaz.
- A 49 mg/51 mg-os tablettá bevonata hipromellózt, titán-dioxidot (E171), makrogolt (makrogol 4000), talkumot, vörös vas-oxidot (E172) és sárga vas-oxidot (E172) tartalmaz.

Milyen az Entresto külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta lilásfehér, ovális tablettá, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „LZ” jelzéssel. A tablettá megközelítő mérete 13,1 mm × 5,2 mm.

Az Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta halványsárga, ovális tablettá, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „L1” jelzéssel. A tablettá megközelítő mérete 13,1 mm × 5,2 mm.

Az Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta világos rózsaszín, ovális tablettá, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „L11” jelzéssel. A tablettá megközelítő mérete 15,1 mm × 6,0 mm.

A tabletták 14, 20, 28, 56, 168 vagy 196 tablettát tartalmazó csomagolásban és 7 dobozból álló, egyenként 28 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kaphatók. A 49 mg/51 mg és 97 mg/103 mg-os tabletták 3 dobozból álló, egyenként 56 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDA VA

Trimlini 2D
Lendava 9220
Szlovénia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.