

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety
Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety
Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 24,3 mg a valsartanum 25,7 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 48,6 mg a valsartanum 51,4 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 97,2 mg a valsartanum 102,8 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tablety)

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety

Nafialovělá oválná bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „LZ“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety

Světle žlutá oválná bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L1“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Světle růžová oválná bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L11“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Entresto je indikován k léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně, kromě stavů popsaných níže. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta (viz bod 5.1).

Pokud se u pacienta objeví problémy s tolerancí (systolický krevní tlak [STK] ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce), doporučuje se úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení (viz bod 4.4).

Ve studii PARADIGM-HF byl přípravek Entresto podáván společně s ostatními terapiemi na srdeční selhání, místo ACE inhibitoru nebo jiných blokátorů receptoru pro angiotenzin II (ARB) (viz bod 5.1). K dispozici je omezená zkušenost u pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo kteří užívají malé dávky těchto léčivých přípravků, proto se u těchto pacientů doporučuje zahajovací dávka 24 mg/26 mg dvakrát denně a pomalá titrace dávek (zdvojnásobení každé 3-4 týdny) (viz „TITRATION“ v bodě 5.1).

Léčba se nemá zahajovat u pacientů se sérovou hladinou draslíku $>5,4$ mmol/l nebo s STK <100 mmHg (viz bod 4.4). U pacientů s STK ≥ 100 až 110 mmHg se má zvážit zahajovací dávka 24 mg/26 mg dvakrát denně.

Přípravek Entresto nemá být podáván společně s ACE inhibitorem nebo ARB. Kvůli potenciálnímu riziku angioedému při současném užívání s ACE inhibitorem nesmí být léčba tímto přípravkem zahájena nejméně 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Valsartan obsažený v přípravku Entresto je více biologicky dostupný než valsartan v jiných formách tablet na trhu (viz bod 5.2).

Pokud je vynechána dávka, pacient by měl užít další dávku v pravidelný čas. Dělení nebo drcení tablet se nedoporučuje.

Speciální populace

Starší populace

Dávka u starších pacientů má být nastavena dle jejich renálních funkcí.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky se nevyžaduje u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) má být zvážena zahajovací dávka 24 mg/26 mg dvakrát denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) je k dispozici velmi omezená klinická zkušenost (viz bod 5.1), proto má být přípravek Entresto podáván s opatrností a doporučená zahajovací dávka je 24 mg/26 mg dvakrát denně. K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění a přípravek Entresto se v těchto případech nedoporučuje.

Porucha funkce jater

Úprava dávky se nevyžaduje při podávání přípravku Entresto pacientům s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace A). K dispozici je omezená klinická zkušenost u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí. Přípravek Entresto je třeba u těchto pacientů podávat s opatrností a doporučená zahajovací dávka je 24 mg/26 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Entresto je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou (Child-Pugh klasifikace C) (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Entresto u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Entresto se může podávat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tablety se musí spolknout a zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání s ACE inhibitory (viz body 4.4 a 4.5). Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem.
- Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze (viz bod 4.4).
- Dědičný nebo idiopatický angioedém (viz bod 4.4).
- Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.4 a 4.5).
- Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza (viz bod 4.2).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

- Kombinace sakubitril/valsartan s ACE inhibitorem je kontraindikována kvůli zvýšenému riziku vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba kombinací sakubitril/valsartan ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).
- Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje (viz bod 4.5). Kombinace sakubitril/valsartan s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikována u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3 a 4.5).
- Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným ARB obsahujícím léčivým přípravkem (viz body 4.2 a 4.5).

Hypotenze

Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. Pacienti s STK <100 mmHg nebyli studováni (viz bod 5.1). U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan během klinických studií byly hlášeny případy symptomatické hypotenze (viz bod 4.8), zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (<112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Pokud se objeví hypotenze, doporučuje se přechodná titrace směrem dolů nebo vysazení kombinace sakubitril/valsartan (viz bod 4.2). Má být zvážena úprava dávky diuretik, současně podávaných antihypertenziv a léčba jiných příčin hypotenze (např. hypovolemie).. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení.

Porucha funkce ledvin

Vyšetření pacientů se srdečním selháním má vždy zahrnovat zhodnocení renálních funkcí. Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (odhadovaná GFR <30 ml/min/1,73m²) je velmi omezená klinická zkušenost a tito pacienti mohou být v největším riziku rozvoje hypotenze (viz bod 4.2). K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění a kombinace sakubitril/valsartan se v těchto případech nedoporučuje.

Zhoršení renálních funkcí

Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých dojde ke klinicky významnému snížení funkce ledvin by měla být zvážena titrace směrem dolů.

Hyperkalemie

Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/l. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout (viz bod 4.8). Doporučuje se sledovat hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů, kteří mají rizikové faktory jako je porucha funkce ledvin, diabetes mellitus nebo hypoaldosteronismus, nebo kteří jsou na dietě s vysokým obsahem draslíku nebo užívají antagonisty mineralokortikoidního receptoru (viz bod 4.2). Pokud se u pacientů objeví klinicky významná hyperkalemie, doporučuje se úprava dávek souběžně podávaných léčivých přípravků nebo přechodná titrace směrem dolů nebo vysazení. Pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/l, je třeba zvážit vysazení.

Angioedém

U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. V případech potvrzeného angioedému, při kterém byl otok omezen na obličej a rty se stav obvykle upravit bez léčby, ačkoli antihistaminika byla vhodná ke zmírnění příznaků.

Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest.

Pacienti s výskytem angioedému v anamnéze nebyli studováni. Protože mohou mít vyšší riziko vzniku angioedému, doporučuje se dbát opatrnosti, pokud je kombinace sakubitril/valsartan užívána těmito pacienty. Kombinace sakubitril/valsartan je kontraindikována u pacientů se známým výskytem angioedému spojeného s předchozí léčbou ACE inhibítorem nebo ARB v anamnéze nebo s dědičným nebo idiopatickým angioedémem (viz bod 4.3).

Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vnímavost k rozvoji angioedému (viz bod 4.8).

Pacienti se stenózou renální arterie

Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce.

Pacienti s funkční klasifikací NYHA IV

Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan u pacientů s funkční klasifikací NYHA IV je třeba dbát opatrnosti z důvodu omezené klinické zkušenosti u této populace.

Natriuretický peptid typu B (BNP)

BNP není vhodný biomarker srdečního selhání u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan, protože je substrátem neprilysinu (viz bod 5.1).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti (viz body 4.2 a 5.2). Kombinace sakubitril/valsartan je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou (Child-Pugh klasifikace C) (viz bod 4.3).

Psychiatrické poruchy

Psychiatrické příhody jako jsou halucinace, paranoia a poruchy spánku byly v kontextu psychotických příhod spojeny s užíváním kombinace sakubitril/valsartan. Pokud se u pacienta vyskytnou takové příhody, má se zvážit přerušování léčby kombinací sakubitril/valsartan.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mající za následek kontraindikaci

ACE inhibitory

Současné užívání kombinace sakubitril/valsartan s ACE inhibitory je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvyšovat riziko angioedému. Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan (viz body 4.2 a 4.3).

Aliskiren

Současné užívání kombinace sakubitril/valsartan s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3). Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje (viz bod 4.4). Kombinace sakubitril/valsartan s aliskirenem je potenciálně spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížení renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání) (viz body 4.3 a 4.4).

Interakce mající za následek nedoporučení současného užívání

Kombinace sakubitril/valsartan obsahuje valsartan, a proto se nemá podávat současně s jiným léčivým přípravkem obsahujícím ARB (viz bod 4.4).

Interakce vyžadující opatrnost

OATP1B1 a OATP1B3 substráty, např. statiny

Údaje *in vitro* ukazují, že sakubitril inhibuje transportéry OATP1B1 a OATP1B3. Přípravek Entresto může proto zvyšovat systémovou expozici substrátů OATP1B1 a OATP1B3 jako jsou statiny. Současné podávání kombinace sakubitril/valsartan zvyšovalo C_{max} atorvastatinu a jeho metabolitů na dvojnásobek a AUC na 1,3-násobek. Při současném podávání kombinace sakubitril/valsartan se statiny je třeba dbát opatrnosti. Při současném podávání přípravku Entresto a simvastatinu nebyly relevantní interakce pozorovány.

Inhibitory PDE5 včetně sildenafilu

Přidání jedné dávky sildenafilu ke kombinaci sakubitril/valsartan v rovnovážném stavu u pacientů s hypertenzí bylo spojeno s významně vyšším snížením krevního tlaku v porovnání s podáním samotné kombinace sakubitril/valsartan. Proto je třeba dbát opatrnosti, pokud je zahajována léčba sildenafilem nebo jiným PDE5 inhibitorem u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan.

Draslík

Současné užívání draslík šetřících diuretik (triamteren, amilorid), mineralokortikoidních antagonistů (např. spironolakton, eplerenon), přípravků k suplementaci draslíku, náhrad solí obsahujících draslík nebo jiných přípravků (jako je heparin) může vést ke zvýšení draslíku v séru a ke zvýšení kreatininu v séru. Pokud je kombinace sakubitril/valsartan podávána současně s těmito přípravky, doporučuje se sledovat hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2 inhibitorů)

U starších pacientů, pacientů v objemové depleci (včetně pacientů na diuretické léčbě) nebo pacientů s oslabenou funkcí ledvin může současné užívání kombinace sakubitril/valsartan a NSAIDs vést ke zvýšení rizika zhoršení funkce ledvin. Pokud je zahajována nebo měněna léčba u pacientů užívajících kombinaci sakubitril/valsartan, kteří současně užívají NSAIDs, doporučuje se sledovat funkce ledvin (viz bod 4.4).

Lithium

Při současném podávání lithia s ACE inhibitory nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II, včetně kombinace sakubitril/valsartan, bylo popsáno reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicity. Proto se tato kombinace nedoporučuje. Pokud se tato kombinace ukáže jako nezbytná, doporučuje se pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru. Riziko toxicity lithia se může dále zvětšovat, jestliže je současně užíváno diuretikum.

Furosemid

Současné podávání kombinace sakubitril/valsartan a furosemidu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku kombinace sakubitril/valsartan, ale snižovalo C_{max} furosemidu o 50 % a AUC furosemidu o 28 %. Zatímco nebyla žádná relevantní změna v objemu moči, vylučování sodíku močí bylo sníženo za 4 hodiny a 24 hodin po současném podání. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byla průměrná denní dávka furosemidu nezměněna od výchozí hodnoty až do konce studie PARADIGM-HF.

Nitráty, např. nitroglycerin

Nevyskytla se žádná léková interakce mezi kombinací sakubitril/valsartan a intravenózně podaným nitroglycerinem, s ohledem na snížení krevního tlaku. Současné podání nitroglycerinu a kombinace sakubitril/valsartan bylo spojeno s léčebným rozdílem 5 tepů za minutu v srdeční frekvenci v porovnání s podáním samotného nitroglycerinu. Podobný účinek na srdeční frekvenci se může objevit, pokud se kombinace sakubitril/valsartan podává společně se sublingválními, perorálními nebo transdermálními nitráty. Úprava dávky se obvykle nevyžaduje.

OATP a MRP2 transportéry

Aktivní metabolit sakubitrilu (LBQ657) a valsartanu jsou substráty OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3; valsartan je také substrátem MRP2. Proto současné podávání kombinace sakubitril/valsartan s inhibitory OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampicinem, cyklosporinem), OAT1 (např. tenofovirem, cidofovirem) nebo MRP2 (např. ritonavirem) může navzájem zvyšovat systémovou expozici LBQ657 nebo valsartanu. Pokud zahajujete nebo ukončujete současnou léčbu s těmito léčivými přípravky, měla by tomu být věnována patřičná péče.

Metformin

Současné podávání kombinace sakubitril/valsartan s metforminem snižovalo C_{max} a AUC metforminu o 23 %. Klinický význam těchto nálezů není znám. Proto když se zahajuje léčba kombinací sakubitril/valsartan u pacientů užívajících metformin, měl by být zhodnocen klinický stav pacienta.

Nevýznamné interakce

Při současném podávání kombinace sakubitril/valsartan s digoxinem, warfarinem, hydrochlorothiazidem, amlodipinem, omeprazolem, karvedilolem nebo kombinací levonorgestrelu/ethinylestradiolu nebyla pozorována žádná klinicky významná léková interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Valsartan

Epidemiologická fakta s ohledem na riziko teratogenity následně po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyla průkazná; nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Zatímco nejsou k dispozici kontrolovaná epidemiologická data ohledně rizika s ARB, může existovat podobné riziko pro tuto třídu léčivých přípravků. Pokud je pokračující léčba ARB považována za nezbytnou, je třeba u pacientek plánujících těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba ARB má být ihned ukončena a případně zahájena alternativní léčba. Je známo, že expozice léčbě ARB během druhého a třetího trimestru indukují u lidí fetotoxicitu (zhoršení renálních funkcí, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie).

Pokud dojde k expozici ARB od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se kontrola renálních funkcí a lebky ultrazvukem. Kojenci, jejichž matky užívaly ARB, by měli být podrobně sledováni pro hypotenzi (viz bod 4.3).

Sakubitril

Údaje o podávání sakubitrilu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kombinace sakubitril/valsartan

Údaje o užívání kombinace sakubitril/valsartan u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech s kombinací sakubitril/valsartan prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se kombinací sakubitril/valsartan vylučuje do lidského mateřského mléka. Složky přípravku Entresto, sakubitril a valsartan, byly vylučovány do mléka kojících potkanů (viz bod 5.3). Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo v době kojení ukončit podávání přípravku Entresto, přičemž je třeba vzít v úvahu důležitost podávání kombinace sakubitril/valsartan pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku kombinace sakubitril/valsartan na lidskou fertilitu. Ve studiích s tímto přípravkem se neprokázalo žádné zhoršení fertility u potkaních samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace sakubitril/valsartan má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud řídíte vozidla nebo obsluhujete stroje, je třeba vzít v úvahu, že se občas může objevit závrať nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější hlášené nežádoucí účinky během léčby kombinací sakubitril/valsartan byly hypotenze (17,6 %), hyperkalemie (11,6 %) a porucha funkce ledvin (10,1 %) (viz bod 4.4). U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan (0,5 %) byl hlášen angioedém (viz popis vybraných nežádoucích účinků).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle systému orgánových tříd a dále podle četnosti, nejčastější je uveden na prvním místě, s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí se snižující se závažností.

Tabulka 1 Seznam nežádoucích účinků

Systém orgánových tříd	Preferovaný termín	Kategorie četností
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalemie*	Velmi časté
	Hypokalemie	Časté
	Hypoglykemie	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
	Bolest hlavy	Časté
	Synkopa	Časté
	Posturální závrať	Méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	Závrať	Časté
Cévní poruchy	Hypotenze*	Velmi časté
	Ortostatická hypotenze	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté
	Nauzea	Časté
	Gastritida	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté
	Angioedém*	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin*	Velmi časté
	Selhání ledvin (selhání ledvin, akutní selhání ledvin)	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Časté
	Astenie	Časté
Psychiatrické poruchy	Halucinace**	Vzácné
	Poruchy spánku	Vzácné
	Paranoia	Velmi vzácné

*Viz popis vybraných nežádoucích účinků.

**Včetně sluchových a zrakových halucinací

Popis vybraných nežádoucích účinků

Angioedém

U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Ve studii PARADIGM-HF byl angioedém hlášen u 0,5 % pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan, v porovnání s 0,2 % pacientů léčených enalapilem. Vyšší incidence angioedému byla pozorována u pacientů černé rasy léčených kombinací sakubitril/valsartan (2,4 %) a enalapilem (0,5 %) (viz bod 4.4).

Hyperkalemie a sérový draslík

Ve studii PARADIGM-HF byly hlášeny hyperkalemie a koncentrace sérového draslíku >5,4 mmol/l v 11,6 % a 19,7 % u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan, a ve 14,0 % a 21,1 % u pacientů léčených enalapilem, v uvedeném pořadí.

Krevní tlak

Ve studii PARADIGM-HF byly hypotenze a klinicky významný nízký systolický krevní tlak (<90 mmHg a snížení z výchozí hodnoty o >20 mmHg) hlášeny v 17,6 % a 4,76 % u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan v porovnání s 11,9 % a 2,67 % u pacientů léčených enalapilem, v uvedeném pořadí.

Porucha funkce ledvin

Ve studii PARADIGM-HF byla porucha funkce ledvin hlášena v 10,1 % u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan a u 11,5 % pacientů léčených enalapilem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S ohledem na předávkování u lidí jsou k dispozici omezená data. Jednotlivá dávka 583 mg sakubitrilu/617 mg valsartanu a mnohočetné dávky 437 mg sakubitrilu/463 mg valsartanu (po 14 dní) byly studovány u zdravých dobrovolníků a byly dobře tolerovány.

Nejpravděpodobnější příznak předávkování je hypotenze z důvodu účinků kombinace sakubitril/valsartan, které snižují krevní tlak. Je třeba poskytnout symptomatickou léčbu.

Z důvodu vysoké vazby na proteiny je nepravděpodobné, že by byl tento léčivý přípravek odstraněn hemodialýzou (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptoru angiotenzinu II, ostatní kombinace, ATC kód: C09DX04

Mechanismus účinku

Kombinace sakubitril/valsartan představuje mechanismus účinku angiotenzin receptor neprilysinu inhibitoru prostřednictvím simultánní inhibice neprilysinu (neutrální endopeptidázy, NEP) přes LBQ657, aktivní metabolit proléčiva sakubitrilu a blokádou receptorů typu 1 (AT1) pro angiotenzin II přes valsartan. Komplementární kardiovaskulární benefity kombinace sakubitril/valsartan u pacientů se srdečním selháním jsou přisuzovány vzestupu peptidů, které jsou degradovány neprilysinem, jako jsou natriuretické peptidy (NP), prostřednictvím LBQ657 a simultánní inhibicí účinků angiotenzinu II valsartanem. Natriuretické peptidy uplatňují své účinky aktivací membránově vázaných guanylyl cyklázových spojených receptorů, což vede ke zvýšeným koncentracím druhého posla cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), které mohou vést k vazodilataci, natriuréze a diuréze, zvyšuje se rychlost glomerulární filtrace a průtok krve ledvinami, k inhibici uvolnění reninu a aldosteronu, snížení aktivace sympatiku a anti-hypertrofickým a anti-fibrotickým účinkům.

Valsartan inhibuje škodlivé kardiovaskulární a renální účinky angiotenzinu II selektivní blokádou AT1 receptoru a také inhibuje uvolnění aldosteronu závislé na angiotenzinu II. To předchází trvalé aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému, která by mohla vést k vazokonstrikci, renální retenci sodíku a tekutin, aktivaci buněčného růstu a proliferace a následně k maladaptivní kardiovaskulární přestavbě.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky kombinace sakubitril/valsartan byly hodnoceny po podání jednotlivé a mnohočetných dávek zdravým subjektům a pacientům se srdečním selháním a jsou konzistentní se simultánní inhibicí neprilysinu a blokádou RAAS. V 7-denní studii kontrolované valsartanem u pacientů se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) vedlo podávání kombinace sakubitril/valsartan k počátečnímu zvýšení natriurézy, ke zvýšenému cGMP v moči a ke sníženým plazmatickým hladinám mid-regionálního pro-atriálního natriuretického peptidu (MR-proANP) a N-terminálního pro-hormonu mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP) v porovnání s valsartanem.

V 21-denní studii u pacientů s HFrEF kombinace sakubitřil/valsartan významně zvyšovala ANP a cGMP v moči a cGMP v plazmě a snižoval plazmatický NT-proBNP, aldosteron a endotelin-1 v porovnání s výchozím stavem. Receptor AT1 byl také blokován, což bylo prokázáno zvýšenou plazmatickou aktivitou reninu a plazmatickými koncentracemi reninu. Ve studii PARADIGM-HF snižovala kombinace sakubitřil/valsartan plazmatický NT-proBNP a zvyšoval plazmatický BNP a cGMP v moči v porovnání s enalapřilem. BNP není vhodný biomarker srdečního selhání u pacientů léčených kombinací sakubitřil/valsartan, protože BNP je substrátem neprilysinu (viz bod 4.4). NT-proBNP není substrátem neprilysinu, a proto je vhodnějším biomarkerem.

V podrobné QTc klinické studii u zdravých subjektů mužského pohlaví neměly jednotlivé dávky 194 mg sakubitřilu/206 mg valsartanu a 583 mg sakubitřilu/617 mg valsartanu žádný účinek na srdeční repolarizaci.

Neprilysin je jeden z mnoha enzymů zapojený do odstranění amyloidu- β (A β) z mozku a cerebrospinálního moku (CSF). Podání 194 mg sakubitřilu/206 mg valsartanu jednou denně po dobu dvou týdnů zdravým subjektům bylo spojeno se zvýšením A β 1-38 v cerebrospinálním moku v porovnání s placebem, nevyskytly se žádné změny v koncentracích A β 1-40 a 1-42 v cerebrospinálním moku. Klinický význam tohoto nálezu není jasný (viz bod 5.3).

Klinická účinnost a bezpečnost

Síly 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg jsou uváděny v některých publikacích jako 50, 100 nebo 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, pivoťní studie fáze 3, byla mezinárodní, randomizovaná, dvojitě-zaslepená studie s 8442 pacienty, která srovnávala kombinaci sakubitřil/valsartan s enalapřilem, oba přípravky byly podávány dospělým pacientům s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II-IV a sníženou ejekční frakcí (ejekční frakce levé komory [LVEF] \leq 40 %, upravená později na \leq 35 %) k další léčbě srdečního selhání. Primární cíl byl složený z kardiovaskulárního (CV) úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání (HF). Pacienti s STK <100 mmHg, závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) a těžkou poruchou funkce jater byli vyloučeni při screeningu, a proto nebyli prospektivně studováni.

Před účastí ve studii byli pacienti dobře léčeni standardní léčbou, která zahrnovala ACE inhibitory/ARBs (>99 %), beta-blokátory (94 %), antagonisty mineralokortikoidních receptorů (58 %) a diuretika (82 %). Medián délky následného sledování byl 27 měsíců a pacienti byli léčeni až 4,3 roku.

U pacientů bylo požadováno ukončení jejich současné léčby ACE inhibitorem nebo ARB a vstup do následné jednoduše-zaslepené run-in periody, během které dostávali léčbu enalapřilem 10 mg dvakrát denně, následovaný jednoduše-zaslepenou léčbou kombinací sakubitřil/valsartan 100 mg dvakrát denně, která se zvyšovala na 200 mg dvakrát denně (viz bod 4.8 pro ukončení podávání během této periody). Poté byli randomizováni do dvojitě-zaslepené periody studie, během které dostávali buď kombinaci sakubitřil/valsartan 200 mg nebo enalapřil 10 mg dvakrát denně [kombinace sakubitřil/valsartan (n = 4209), enalapřil (n = 4233)].

Průměrný věk studované populace byl 64 let a 19 % bylo ve věku 75 let nebo více. Při randomizaci bylo 70 % pacientů třídy NYHA II, 24 % bylo třídy III a 0,7 % bylo třídy IV. Průměrná LVEF byla 29 % a bylo zde 963 (11,4 %) pacientů s výchozí LVEF >35 % a \leq 40 %.

Ve skupině s podáváním kombinace sakubitřil/valsartan zůstalo 76 % pacientů na cílové dávce 200 mg dvakrát denně na konci studie (průměrná denní dávka 375 mg). Ve skupině s enalapřilem zůstalo 75 % pacientů na cílové dávce 10 mg dvakrát denně na konci studie (střední denní dávka 18,9 mg).

Kombinace sakubitri/valsartan byla superiorní vůči enalaprilu, přičemž redukovala riziko kardiovaskulárních úmrtí nebo hospitalizací pro srdeční selhání na 21,8 % v porovnání s 26,5 % pro pacienty léčené enalapriem. Snížení absolutního rizika bylo 4,7 % pro kombinovaný cíl kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání, 3,1 % pro kardiovaskulární úmrtí samotné a 2,8 % pro první samotnou hospitalizaci pro srdeční selhání. Snížení relativního rizika bylo 20 % proti enalaprilu (viz Tabulka 2). Tento účinek byl pozorován časně a přetrvával během trvání studie (viz Obrázek 1). Obě komponenty přispěly k redukci rizika. Náhlá úmrtí zahrnovala přes 45 % kardiovaskulárních úmrtí a byla redukována o 20 % u pacientů léčených kombinací sakubitri/valsartan v porovnání s pacienty léčenými enalapriem (HR 0,80; p = 0,0082). Selhání srdce jako pumpy zahrnovalo přes 26 % kardiovaskulárních úmrtí a bylo redukováno o 21 % u pacientů léčených kombinací sakubitri/valsartan v porovnání s pacienty léčenými enalapriem (HR 0,79; p = 0,0338).

Toto snížení rizika bylo konzistentně pozorováno napříč podskupinami včetně: pohlaví, věku, rasy, geografické polohy, třídy NYHA (II/III), ejekční frakce, funkce ledvin, diabetu nebo hypertenze v anamnéze, předchozí léčby srdečního selhání a fibrilace síní.

Kombinace sakubitri/valsartan zlepšila přežití s významným snížením celkové mortality o 2,8 % (kombinace sakubitri/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativní snížení rizika bylo 16 % v porovnání s enalapriem (viz Tabulka 2).

Tabulka 2 Účinky léčby na primární cílový složený endpoint, jeho složky a celkovou mortalitu přes medián sledování (follow-up) 27 měsíců

	Kombinace sakubitri/valsartan N = 4187 [#] n (%)	Enalapril N = 4212 [#] n (%)	Poměr rizik (95 % CI)	Redukce relativního rizika	p-hodnota ***
Primární složený cílový parametr úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Jednotlivé složky primárního složeného cílového endpointu					
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
První hospitalizace pro srdeční selhání	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Sekundární cílový parametr					
Celková mortalita	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

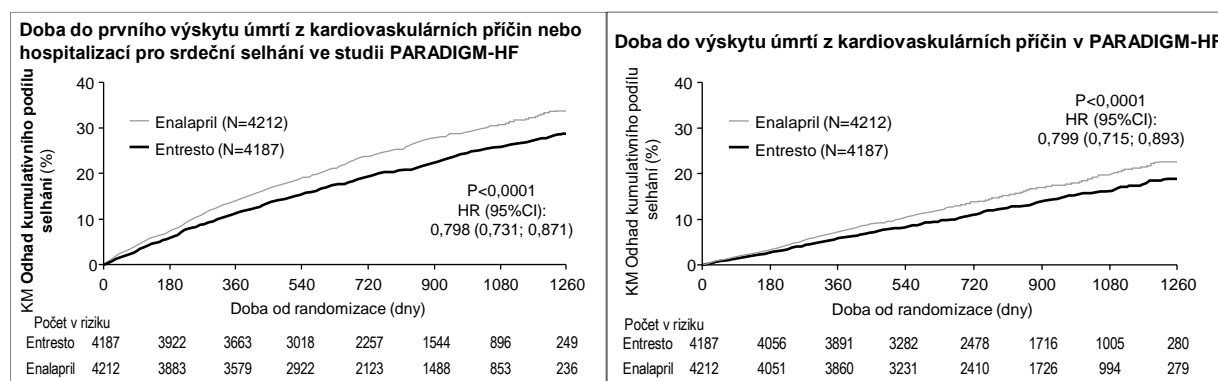
*Primární cílový parametr byl definován jako doba do první příhody úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

**Úmrtí z kardiovaskulárních příčin zahrnuje všechny pacienty, kteří zemřeli k určitému datu bez ohledu na předchozí hospitalizaci.

***Jednostranná p-hodnota

[#] Úplný analytický soubor

Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka pro primární složený cílový endpoint a složku úmrtí z kardiovaskulárních příčin



TITRATION

TITRATION byla 12-týdenní studie bezpečnosti a snášenlivosti u 538 pacientů s chronickým srdečním selháním (třída NYHA II–IV) a systolickou dysfunkcí (ejekční frakce levé komory $\leq 35\%$), kteří před vstupem do studie neužívali ACE inhibitory nebo léčbu ARB, nebo užívali různé dávky ACE inhibitorů nebo ARB. Pacienti dostali zahajovací dávku kombinace sakubitril/valsartan 50 mg dvakrát denně a byli titrováni na 100 mg dvakrát denně, poté na cílovou dávku 200 mg dvakrát denně, buď ve 3-týdenním nebo 6-týdenním režimu.

Větší počet pacientů, kteří dříve nedostávali ACE inhibitor nebo léčbu ARB nebo byli léčeni nízkými dávkami (ekvivalentní k < 10 mg enalaprilu/den) byl schopen dosáhnout a udržet si dávku kombinace sakubitril/valsartan 200 mg, když byla titrována směrem nahoru po dobu 6 týdnů (84,8 %) nebo 3 týdnů (73,6 %). Celkově dosáhlo a udrželo si cílovou dávku kombinace sakubitril/valsartan 200 mg dvakrát denně 76 % pacientů bez jakéhokoli přerušení dávkování nebo titrace směrem dolů po dobu 12 týdnů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kombinací sakubitril/valsartan u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě srdečního selhání (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan obsažený v kombinaci sakubitril/valsartan je více biologicky dostupný než valsartan v jiných lékových formách tablet na trhu; 26 mg, 51 mg a 103 mg valsartanu v kombinaci sakubitril/valsartan je ekvivalentní k 40 mg, 80 mg a 160 mg valsartanu v jiných lékových formách tablet na trhu, v tomto pořadí.

Absorpce

Po perorálním podání se kombinace sakubitril/valsartan disociuje na valsartan a proléčivo sakubitril. Sakubitril je dále metabolizován na aktivní metabolit LBQ657. Tyto dosahují vrcholových plazmatických koncentrací za 2 hodiny, 1 hodinu a 2 hodiny, v tomto pořadí. Perorální absolutní biologická dostupnost sakubitrilu a valsartanu se odhaduje na více než 60 % (sakubitril) a 23 % (valsartan).

Po dvoudenním podávání kombinace sakubitril/valsartan je dosaženo ustáleného stavu hladin sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu do tří dnů. V ustáleném stavu se sakubitril a valsartan významně nekumulují, zatímco LBQ657 se kumuluje 1,6-násobně. Podání s jídlem nemělo klinicky významný vliv na systémové expozice sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu. Kombinace sakubitril/valsartan může být podávána s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Sakubitril, LBQ657 a valsartan jsou vysoce vázány na plazmatické proteiny (94-97 %). Na základě srovnání expozic v plazmě a cerebrospinálním moku prochází LBQ657 hematoencefalickou bariérou v omezeném množství (0,28 %). Průměrný zdánlivý objem distribuce valsartanu a sakubitrilu byl 75 litrů až 103 litrů, v uvedeném pořadí.

Biotransformace

Sakubitril je rychle konvertován karboxylesterázami 1b a 1c na LBQ657, LBQ657 není dále ve významném rozsahu metabolizován. Valsartan je metabolizován minimálně, protože pouze asi 20 % dávky je přeměňováno na metabolity. V plazmě byl identifikován metabolit hydroxyly valsartanu v nízkých koncentracích (<10 %).

Protože metabolismus sakubitrilu a valsartanu, zprostředkovaný enzymem cytochromu CYP450 je minimální, neočekává se, že by současné podávání s léčivými přípravky, které ovlivňují enzymy cytochromu CYP450 ovlivňovalo farmakokinetiku.

Studie látkové výměny *in vitro* ukazují, že potenciál lékových interakcí zprostředkovaných CYP450 je malý, protože metabolismus kombinace sakubitril/valsartan pomocí enzymů CYP450 je omezený. Kombinace sakubitril/valsartan neindukuje ani neinhibuje enzymy CYP450.

Eliminace

Po perorálním podání je 52-68 % sakubitrilu (primárně jako LBQ657) a přibližně 13 % valsartanu a jeho metabolitů vylučováno v moči, 37-48 % sakubitrilu (primárně jako LBQ657) a 86 % valsartanu a jeho metabolitů je vylučováno ve stolici.

Sakubitril, LBQ657 a valsartan jsou vylučovány z plazmy s průměrným poločasem eliminace ($T_{1/2}$) přibližně 1,43 hodin (sakubitril), 11,48 hodin (LBQ657) a 9,90 hodin (valsartan).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetiky sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu byly přibližně lineární při testovaném rozmezí dávek kombinace sakubitril/valsartan 24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu až 97 mg sakubitrilu/103 mg valsartanu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Expozice LBQ657 a valsartanu jsou zvýšeny u subjektů starších 65 let věku o 42 % (LBQ657) a 30 % (valsartan) v porovnání s mladšími subjekty.

Porucha funkce ledvin

Byl pozorován vzájemný vztah mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k LBQ657 u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin. Expozice LBQ657 u pacientů se středně těžkou ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a těžkou poruchou funkce ledvin ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) byla 1,4-krát a 2,2-krát vyšší v porovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), největší skupinou pacientů zařazených v PARADIGM-HF). Expozice valsartanu byla podobná u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin. Nebyly provedeny žádné studie u pacientů podstupujících dialýzu. LBQ657 a valsartan jsou ale vysoce vázané na plazmatické proteiny, a proto je nepravděpodobné, že by byly účinně odstraněny dialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se expozice sakubitřilu zvýšila 1,5- a 3,4- násobně, expozice LBQ657 se zvýšila 1,5- a 1,9-násobně a expozice valsartanu se zvýšila 1,2-násobně a 2,1-násobně, v uvedeném pořadí v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Avšak u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se expozice volných koncentrací LBQ657 zvýšily o 1,47- a 3,08-násobek, v uvedeném pořadí, a expozice volných koncentrací valsartanu se zvýšily o 1,09-násobek a 2,20-násobek, v uvedeném pořadí, v porovnání se zdravými subjekty. Kombinace sakubitřil/valsartan nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou (viz body 4.3 a 4.4).

Vliv pohlaví

Farmakokinetiky kombinace sakubitřil/valsartan (sakubitřil, LBQ657 a valsartan) jsou podobné mezi subjekty mužského a ženského pohlaví.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje (včetně studií s komponentami sakubitřil a valsartan a/nebo kombinací sakubitřil/valsartan) získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a fertility neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Fertilita, reprodukce a vývoj

Léčba kombinací sakubitřil/valsartan během organogeneze měla za následek zvýšenou embryofetální letalitu u potkanů v dávkách ≥ 49 mg sakubitřilu/51 mg valsartanu/kg/den ($\leq 0,72$ -násobek maximální doporučené dávky pro člověka [MRHD] na základě AUC) a u králíků v dávkách $\geq 4,9$ mg sakubitřilu/5,1 mg valsartanu/kg/den (2-násobek MRHD na základě AUC valsartanu a 0,03-násobek MRHD na základě AUC LBQ657). Přípravek je teratogenní na základě nízkého výskytu fetálního hydrocefalu (spojeného s dávkami toxickými pro matku), který byl pozorován u králíků při dávce kombinace sakubitřil/valsartan $\geq 4,9$ mg sakubitřilu/5,1 mg valsartanu/kg/den. Kardiiovaskulární abnormality (hlavně kardiomegalie) byly pozorovány u plodů králíků při dávce netoxické pro matku (1,46 mg sakubitřilu/1,54 mg valsartanu/kg/den). Mírné zvýšení u dvou fetálních skeletálních změn (deformace části kosti hrudní před srůstem, oboustranná osifikace části kosti hrudní před srůstem) bylo pozorováno u králíků při dávce kombinace sakubitřil/valsartan 4,9 mg sakubitřilu/5,1 mg valsartanu/kg/den. Nežádoucí embryofetální účinky kombinace sakubitřil/valsartan jsou připisovány antagonistické aktivitě na receptory pro angiotenzin (viz bod 4.6).

Léčba sakubitřilem během organogeneze vedla k embryo-fetální letalitě a embryo-fetální toxicitě (snížená fetální tělesná hmotnost a malformace skeletu) u králíků v dávkách spojených s mateřskou toxicitou (500 mg/kg/den; 5,7-násobek MRHD na základě AUC LBQ657). Při dávkách > 50 mg/kg/den bylo pozorováno mírné celkové zpoždění v osifikaci. Tento nále z se nepovažuje za nepříznivý. Nebyl pozorován žádný důkaz embryo-fetální toxicity ani teratogenity u potkanů léčených sakubitřilem. Embryo-fetální nepozorovaná úroveň nežádoucích účinků (NOAEL) pro sakubitřil byla alespoň 750 mg/kg/den u potkanů a 200 mg/kg/den u králíků (2,2-násobek MRHD na základě AUC LBQ657).

Prenatální a postnatální vývojové studie u potkanů prováděné se sakubitřilem ve vysokých dávkách až do 750 mg/kg/den (2,2-násobek MRHD na základě AUC) a s valsartanem v dávkách až do 600 mg/kg/den (0,86-násobek MRHD na základě AUC) ukazují, že léčba kombinací sakubitřil/valsartan během organogeneze, gestace a laktace může ovlivnit vývoj a přežití plodu.

Ostatní preklinické nálezy

Kombinace sakubitril/valsartan

Účinky kombinace sakubitril/valsartan na koncentrace amyloidu- β v mozkomíšním moku a mozkové tkáni byly hodnoceny u mladých makaků (2-4 roky), léčených kombinací sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu/kg/den) po dobu dvou týdnů. V této studii byla clearance amyloidu- β v mozkomíšním moku u makaků redukována, byly zvýšené hladiny A β 1-40, 1-42 a 1-38 v mozkomíšním moku, nevyskytlo se odpovídající zvýšení hladin amyloidu- β v mozku. Zvýšení A β 1-40 a 1-42 v mozkomíšním moku nebyla pozorována ve dvoutýdenní studii u lidí – zdravých dobrovolníků (viz bod 5.1). Dodatečně v toxikologické studii u makaků léčených kombinací sakubitril/valsartan v dávkách 146 mg sakubitrilu/154 mg valsartanu/kg/den po dobu 39 týdnů nebyl důkaz přítomnosti amyloidových plaků v mozku. V této studii však nebyl obsah amyloidu měřen kvantitativně.

Sakubitril

U nedospělých potkanů léčených sakubitrilem (postnatální dny 7 až 70) se objevilo snížení vývoje kostní masy a prodloužení kostí odpovídající věku. Studie u dospělých potkanů ukázala pouze minimální přechodný inhibiční vliv na kostní minerální densitu, ale ne na žádné jiné parametry týkající se kostního růstu, naznačující žádný relevantní vliv sakubitrilu na kosti u dospělé pacientské populace za normálních podmínek. Ačkoli mírný přechodný zásah sakubitrilu do časně fáze hojení fraktury u dospělých nemůže být vyloučen.

Valsartan

U nedospělých potkanů léčených valsartanem (postnatální dny 7 až 70) vedly dávky tak nízké jako 1 mg/kg/den k trvalým nevratným změnám ledvin sestávajícím z tubulární nefropatie (občas doprovázené tubulární epiteliální nekrózou) a dilatace pánvičky. Tyto změny ledvin reprezentují očekávaný nadsazený farmakologický účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorů typu 1 pro angiotenzin II; tyto účinky jsou pozorovány, pokud jsou potkani léčeni během prvních 13 dní života. Tato perioda se shoduje s 36 týdny gestace u člověka, což by mohlo být příležitostně prodlouženo na 44 týdnů po početí u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celuloza
Částečně substituovaná hyprolosa
Krospovidon typ A
Magnesium-stearát
Mastek
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety

Hypromelosa 2910/3
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (4000)
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety

Hypromelosa 2910/3

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol (4000)

Mastek

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Hypromelosa 2910/3

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol (4000)

Mastek

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC blistry.

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety

Velikosti balení: 14, 20, 28, 56 nebo 196 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet.

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety

Velikosti balení: 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet a vícečetná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet.

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Velikosti balení: 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet a vícečetná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO/REGISTRACNÍ ČÍSLA

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety

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

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety

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

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 25. června 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 24 mg/26 mg tableta obsahuje sacubitrilum 24,3 mg a valsartanum 25,7 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
196 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Entresto 24 mg/26 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 24 mg/26 mg tableta obsahuje sacubitrilum 24,3 mg a valsartanum 25,7 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/017

196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 24 mg/26 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROSTŘEDNÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 24 mg/26 mg tableta obsahuje sacubitrilum 24,3 mg a valsartanum 25,7 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodává se samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/017

196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 24 mg/26 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 24 mg/26 mg tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 49 mg/51 mg tableta obsahuje sacubitrilum 48,6 mg a valsartanum 51,4 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
196 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Entresto 49 mg/51 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 49 mg/51 mg tableta obsahuje sacubitrilum 48,6 mg a valsartanum 51,4 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

Vícečetné balení: 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/004

168 potahovaných tablet (3 balení po 56)

EU/1/15/1058/013

196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 49 mg/51 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROSTŘEDNÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 49 mg/51 mg tableta obsahuje sacubitrilum 48,6 mg a valsartanum 51,4 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodává se samostatně.
56 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodává se samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/004

168 potahovaných tablet (3 balení po 56)

EU/1/15/1058/013

196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 49 mg/51 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 49 mg/51 mg tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 97 mg/103 mg tableta obsahuje sacubitrilum 97,2 mg a valsartanum 102,8 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
196 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Entresto 97 mg/103 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 97 mg/103 mg tableta obsahuje sacubitrilum 97,2 mg a valsartanum 102,8 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

Vícečetné balení: 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/007

168 potahovaných tablet (3 balení po 56)

EU/1/15/1058/016

196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 97 mg/103 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROSTŘEDNÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 97 mg/103 mg tableta obsahuje sacubitrilum 97,2 mg a valsartanum 102,8 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodává se samostatně.
56 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodává se samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/007
EU/1/15/1058/016

168 potahovaných tablet (3 balení po 56)
196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 97 mg/103 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 97 mg/103 mg tablety
sacubitrilum/valsartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety
Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety
Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety
sacubitrilum/valsartanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Entresto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Entresto užívat
3. Jak se Entresto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Entresto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Entresto a k čemu se používá

Entresto je lék obsahující inhibitor angiotenzinového receptoru a neprilysinu. Dodává dvě léčivé látky, sakubitril a valsartan.

Entresto se používá k léčbě dlouhodobého typu srdečního selhání u dospělých.

Tento typ srdečního selhání se objevuje, když je srdce oslabené a nemůže pumpovat dostatek krve do plic a do zbytku těla. Nejčastější příznaky srdečního selhání jsou dušnost, vyčerpanost, únava a otoky kotníků.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Entresto užívat

Neužívejte Entresto

- jestliže jste alergický(á) na sakubitril, valsartan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud užíváte jiný typ léku zvaný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitor) (například enalapril, lisinopril nebo ramipril). ACE inhibitory se užívají k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečního selhání. Pokud jste užil(a) ACE inhibitor, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky, než začnete užívat přípravek Entresto (viz „Další léčivé přípravky a Entresto“).
- pokud se u Vás nebo u člena Vaší rodiny v minulosti objevila reakce zvaná angioedém (otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrtanu, potíže s dýcháním), když jste užil(a) ACE inhibitor nebo blokátor receptoru angiotenzinu (ARB) (jako je valsartan, telmisartan nebo irbesartan).
- pokud máte cukrovku nebo trpíte poruchou funkce ledvin a jste v současné době léčeni lékem, který snižuje krevní tlak obsahujícím aliskiren (viz „Další léčivé přípravky a Entresto“).
- pokud trpíte závažným onemocněním jater.
- pokud jste těhotná více než 3 měsíce (rovněž je lepší se vyhnout tomuto léku v časném těhotenství, viz „Těhotenství a kojení“).

Pokud se Vás jakákoliv z výše uvedených informací týká, neužívejte přípravek Entresto a poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím nebo během užívání přípravku Entresto se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- pokud jste v současné době léčeni(a) blokátorem receptoru angiotenzinu (ARB) nebo aliskirenem (viz „Neužívejte Entresto“).
- pokud se u Vás někdy v minulosti objevil angioedém (viz „Neužívejte Entresto“ a bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- pokud máte nízký krevní tlak nebo užíváte jiné léčivé přípravky, které snižují krevní tlak (například močopudný lék) nebo trpíte zvracením nebo průjmem, zvláště pokud je Vám 65 let a více nebo pokud máte onemocnění ledvin a nízký krevní tlak.
- pokud máte těžké onemocnění ledvin.
- pokud trpíte dehydratací.
- pokud máte zúženou ledvinnou tepnu.
- pokud máte onemocnění jater.
- pokud se u vás objeví halucinace, paranoia nebo změny spánkového vzorce.

Váš lékař může během léčby přípravkem Entresto v pravidelných intervalech kontrolovat množství draslíku ve Vaší krvi.

Pokud se Vás jakákoliv z výše uvedených informací týká, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou předtím, než začnete užívat přípravek Entresto.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem (ve věku do 18 let), protože nebyl studován u této věkové skupiny.

Další léčivé přípravky a Entresto

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné změnit dávku, přijmout jiná opatření nebo dokonce přestat užívat některý z těchto léků. Je to zvláště důležité u následujících léků:

- ACE inhibitory. Neužívejte přípravek Entresto s ACE inhibitory. Pokud jste užil(a) ACE inhibitor, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru předtím, než začnete užívat přípravek Entresto (viz „Neužívejte Entresto“). Pokud přestanete užívat přípravek Entresto, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky přípravku Entresto předtím, než začnete užívat ACE inhibitor.
- jiné léky užívané k léčbě srdečního selhání nebo ke snížení krevního tlaku, jako jsou blokátory receptoru angiotenzinu nebo aliskiren (viz „Neužívejte Entresto“).
- některé léky známé jako statiny, které se užívají ke snížení vysokých hladin cholesterolu (například atorvastatin).
- sildenafil, lék užívaný k léčbě poruch erekce nebo plicní hypertenze.
- léky, které zvyšují množství draslíku v krvi. Tyto zahrnují doplňky draslíku, náhrady solí obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.
- léky proti bolesti zvané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) nebo selektivní inhibitory cyklooxygenázy-2 (Cox-2 inhibitory). Když zahajujete nebo upravujete léčbu a užíváte některý z těchto léků, Váš lékař může chtít překontrolovat funkci Vašich ledvin (viz „Upozornění a opatření“).
- lithium, lék užívaný k léčbě některých typů psychiatrických onemocnění.
- furosemid, lék patřící k typům léčiv známých jako diuretika (léky na odvodnění), které se užívají k produkci zvýšeného množství moči.
- nitroglycerin, lék užívaný k léčbě anginy pectoris.
- některé typy antibiotik (ze skupiny rifamycinu), cyklosporin (používaný v prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů) nebo antivirotika jako je ritonavir (užívaný k léčbě HIV/AIDS).
- metformin, lék užívaný k léčbě diabetu.

Pokud se Vás jakákoliv z výše uvedených informací týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem předtím, než začnete užívat přípravek Entresto.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Svému lékaři musíte sdělit, pokud si myslíte, že jste (nebo byste mohla být) těhotná. Váš lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat tento lék předtím, než otěhotníte nebo jakmile se dozvíte, že jste těhotná, a doporučí Vám užívat jiný lék namísto přípravku Entresto.

Tento lék se nedoporučuje užívat v časném těhotenství a nesmí být užíván, pokud jste těhotná více než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození Vašeho dítěte, pokud se užívá po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Entresto se nedoporučuje u matek v době kojení. Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo plánujete kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Předtím, než budete řídit automobil, používat nástroje nebo obsluhovat stroje, nebo provádět aktivity, které vyžadují pozornost, ujistěte se, že víte, jak Vás přípravek Entresto ovlivňuje. Pokud při užívání tohoto léku trpíte závratí nebo velkou únavou, neříd'te motorové vozidlo, nejezd'te na kole ani nepracujte se žádnými nástroji nebo neobsluhujte stroje.

3. Jak se Entresto užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvykle začnete užívat 24 mg/26 mg nebo 49 mg/51 mg dvakrát denně (jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer). Váš lékař rozhodne o přesné zahajovací dávce na základě léků, které jste užíval(a) předtím. Váš lékař poté dávku upraví na pro Vás nejoptimálnější dávku v závislosti na tom, jak odpovídáte na léčbu.

Obvyklá doporučená cílová dávka je 97 mg/103 mg dvakrát denně (jedna tableta ráno a jedna tableta večer).

U pacientů užívajících přípravek Entresto se může objevit nízký krevní tlak (závrat', omámení), vysoká hladina draslíku v krvi (která by byla detekována, pokud by Váš lékař provedl krevní test) nebo zhoršená funkce ledvin. Pokud k tomu dojde, Váš lékař může snížit dávku jakéhokoliv jiného léku, který užíváte, dočasně snížit dávku přípravku Entresto nebo úplně vysadit léčbu přípravkem Entresto.

Tabletu zapijte sklenicí vody. Přípravek Entresto můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Dělení nebo drcení tablet se nedoporučuje.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Entresto, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Entresto nebo pokud někdo jiný užil Vaše tablety, ihned kontaktujte svého lékaře. Pokud pocítíte silnou závrat' a/nebo mdlobu, informujte svého lékaře tak rychle, jak je to možné a lehněte si.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Entresto

Tento lék je vhodné užívat každý den ve stejnou dobu. Pokud jste ale zapomněl(a) užít dávku, měl(a) byste jednoduše užít další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Entresto

Ukončení léčby přípravkem Entresto může způsobit zhoršení Vašeho zdravotního stavu. Nepřestávejte užívat tento lék, dokud Vám to nesdělí Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.

- Ukončete užívání přípravku Entresto a vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakýkoliv otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrtanu, který může způsobit potíže s dýcháním nebo polykáním. Toto mohou být příznaky angioedému (méně častého nežádoucího účinku, který může postihnout až 1 ze 100 lidí).

Ostatní možné nežádoucí účinky:

Pokud se stupeň závažnosti kteréhokoliv z níže uvedených nežádoucích účinků změní na závažný, oznamte to lékaři nebo lékárníkovi.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- nízký krevní tlak (závrať, omámení)
- vysoká hladina draslíku v krvi (patrná z krevního testu)
- snížená funkce ledvin (porucha funkce ledvin)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- kašel
- závrať
- průjem
- nízká hladina červených krvinek (patrná z krevního testu)
- únava
- (akutní) selhání ledvin (závažná porucha funkce ledvin)
- nízká hladina draslíku v krvi (patrná z krevního testu)
- bolest hlavy
- mdloba
- slabost
- pocit na zvracení (nauzea)
- nízký krevní tlak (závrať, omámení) při změně polohy těla ze sedu nebo lehu do stoje
- zánět žaludku (bolest žaludku, nevolnost)
- pocit motání se
- nízká hladina cukru v krvi (patrná z krevního testu)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- alergická reakce s vyrážkou a svěděním
- závrať při změně polohy ze sedu do stoje

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- halucinace
- změny spánkového vzorce

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)

- paranoia

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Entresto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že balení je poškozené nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Entresto obsahuje

- Léčivými látkami jsou sacubitrilum a valsartanum.
 - Jedna 24 mg/26 mg potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 24,3 mg a valsartanum 25,7 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).
 - Jedna 49 mg/51 mg potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 48,6 mg a valsartanum 51,4 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).
 - Jedna 97 mg/103 mg potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 97,2 mg a valsartanum 102,8 mg (jako sacubitrili et valsartani natrii complexus).
- Dalšími složkami jádra tablety jsou mikrokrystalická celulóza, částečně substituovaná hyprolosa, krosповidon typ A, magnesium-stearát, mastek a koloidní bezvodý oxid křemičitý.
- Potahy 24 mg/26 mg a 97 mg/103 mg tablety obsahují hypromelosu 2910/3, oxid titaničitý (E171), makrogol (4000), mastek, červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).
- Potah 49 mg/51 mg tablety obsahuje hypromelosu 2910/3, oxid titaničitý (E171), makrogol (4000), mastek, červený oxid železitý (E172) a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Entresto vypadá a co obsahuje toto balení

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety jsou nafialovělé oválné tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „LZ“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety jsou světle žluté oválné tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L1“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety jsou světle růžové oválné tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L11“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 15,1 mm x 6,0 mm.

Tablety jsou dodávány v baleních obsahujících 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 tablet a ve vícečetných baleních skládajících se ze 7 balení, každé obsahuje 28 tablet. Tablety 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg jsou též dodávány ve vícečetných baleních skládajících se ze 3 balení, každé obsahuje 56 tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

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

Trimlini 2D
Lendava 9220
Slovinsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Polska

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>