

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Entresto 24 mg/26 mg filmom obalené tablety  
Entresto 49 mg/51 mg filmom obalené tablety  
Entresto 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Entresto 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

### Entresto 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

### Entresto 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

### Entresto 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

Fialovobiela oválna bikonvexná filmom obalená tableta so skosenými hranami, bez deliacej ryhy, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „LZ” na druhej strane. Približné rozmery tabliet 13,1 mm x 5,2 mm.

### Entresto 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

Bledožltá oválna bikonvexná filmom obalená tableta so skosenými hranami, bez deliacej ryhy, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „L1” na druhej strane. Približné rozmery tabliet 13,1 mm x 5,2 mm.

### Entresto 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

Bledoružová oválna bikonvexná filmom obalená tableta so skosenými hranami, bez deliacej ryhy, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „L11” na druhej strane. Približné rozmery tabliet 15,1 mm x 6,0 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Entresto je indikované dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického zlyhávania srdca so zníženou ejekčnou frakciou (pozri časť 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka Entresta je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denne, s výnimkou situácií opísaných nižšie. Dávka sa má zdvojnásobiť po 2-4 týždňoch na cieľovú dávku jednej tablety 97 mg/103 mg dvakrát denne, podľa toho, ako pacient znáša liečbu (pozri časť 5.1).

Ak sa u pacientov vyskytnú problémy so znášanlivosťou (systolický tlak krvi [STK]  $\leq 95$  mmHg, symptomatická hypotenzia, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek), odporúča sa úprava dávkovania súbežne podávaných liekov, dočasná titrácia dávky nadol alebo ukončenie podávania Entresta (pozri časť 4.4).

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF sa Entresto podávalo v kombinácii s inými druhmi liečby zlyhávania srdca namiesto inhibítora ACE alebo iného blokátora receptora angiotenzínu II (ARB, angiotensin II receptor blocker) (pozri časť 5.1). Obmedzené skúsenosti sú u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú inhibítora ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, preto sa u týchto pacientov odporúča začiatková dávka 24 mg/26 mg dvakrát denne a pomalá titrácia dávky (zdvojnásobenie každé 3-4 týždne) (pozri „Titration“ v časti 5.1).

Liečba sa nemá začať u pacientov s koncentráciou draslíka v sére  $>5,4$  mmol/l alebo s STK  $<100$  mmHg (pozri časť 4.4). Začiatková dávka 24 mg/26 mg dvakrát denne sa má zväziť u pacientov s STK  $\geq 100$  až 110 mmHg.

Entresto sa nemá podávať súbežne s inhibítormi ACE alebo s ARB. Vzhľadom na možné riziko angioedému pri súbežnom užívaní s inhibítormi ACE sa jeho podávanie nesmie začať skôr ako 36 hodín od ukončenia liečby inhibítormi ACE (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Valsartan, ktorý je súčasťou Entresta, má vyššiu biologickú dostupnosť ako valsartan, ktorý je na trhu v iných tabletových liekových formách (pozri časť 5.2).

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť ďalšiu dávku v plánovanom čase. Delenie alebo drvenie tabliet sa neodporúča.

### Osobitné populácie

#### *Staršia populácia*

Dávka sa má upraviť podľa funkcie obličiek staršieho pacienta.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (odhadnutá hodnota glomerulárnej filtrácie [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa má zväziť začiatková dávka je 24 mg/26 mg dvakrát denne. Keďže u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sú veľmi obmedzené klinické skúsenosti (pozri časť 5.1), Entresto sa má u nich používať s opatrnosťou a odporúča sa začiatková dávka 24 mg/26 mg dvakrát denne. Nie sú skúsenosti u pacientov v terminálnom štádiu choroby obličiek a použitie Entresta sa u nich neodporúča.

#### *Porucha funkcie pečene*

Pri podávaní Entresta pacientom s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky. Klinické skúsenosti sú obmedzené u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo s hodnotami AST/ALT, ktoré sú viac ako dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia. Entresto sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou a odporúčaná začiatková dávka u nich je 24 mg/26 mg dvakrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2). Entresto je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Entresto u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Entresto sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa musia zapíť pohárom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné užívanie s inhibítormi ACE (pozri časti 4.4 a 4.5). Entresto sa nesmie podávať skôr ako 36 hodín od ukončenia liečby inhibítorom ACE.
- Údaj o angioedéme súvisiacom s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE alebo ARB v anamnéze (pozri časť 4.4).
- Dedičný alebo idiopatický angioedém (pozri časť 4.4).
- Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetes mellitus alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza (pozri časť 4.2).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

- Kombinácia sakubitrilu/valsartanu s inhibítorom ACE je kontraindikovaná pre zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan sa nesmie začať podávať skôr ako 36 hodín od užitia poslednej dávky pri liečbe inhibítorom ACE. Ak sa liečba sakubitrilom/valsartanom ukončí, liečba inhibítorom ACE sa nesmie začať skôr ako 36 hodín od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).
- Kombinácia sakubitrilu/valsartanu s priamymi inhibítormi renínu, napr. aliskirenom, sa neodporúča (pozri časť 4.5). Kombinácia sakubitrilu/valsartanu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.3 a 4.5).
- Entresto obsahuje valsartan, preto sa nemá podávať súbežne s iným liekom obsahujúcim ARB (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Hypotenzia

Liečba sa nemá začať, ak STK nie je  $\geq 100$  mmHg. Pacienti s STK <100 mmHg sa nesledovali (pozri časť 5.1). U pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom v klinických skúšaní boli hlásené prípady symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.8), hlavne u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov, pacientov s chorobou obličiek a u pacientov s nízkym STK (<112 mmHg). Na začiatku liečby alebo počas titrácie dávky sakubitrilu/valsartanu sa má rutinne kontrolovať tlak krvi. Ak sa objaví hypotenzia, odporúča sa dočasná titrácia nadol alebo ukončenie podávania sakubitrilu/valsartanu (pozri časť 4.2). Má sa uvážiť úprava dávky diuretík, súbežne užívaných antihypertenzív a liečba iných príčin hypotenzie (napr. hypovolémie). Symptomatická hypotenzia sa pravdepodobnejšie objaví vtedy, ak u pacienta došlo k deplécii objemu spôsobenej napr. diuretickou liečbou, obmedzením soli v strave, hnačkou alebo vracaním. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa má upraviť pred začiatkom liečby sakubitrilom/valsartanom, avšak toto nápravné opatrenie sa musí dôkladne zvážiť vzhľadom na riziko objemového preťaženia.

## Porucha funkcie obličiek

Vyhodnotenie stavu pacienta so zlyhávaním srdca má vždy zahŕňať posúdenie funkcie obličiek. U pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek je vyššie riziko vzniku hypotenzie (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhad GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sú veľmi obmedzené klinické skúsenosti a u týchto pacientov môže byť najvyššie riziko hypotenzie (pozri časť 4.2). Nie sú skúsenosti u pacientov v terminálnom štádiu choroby obličiek a použitie sakubitrilu/valsartanu sa u nich neodporúča.

## Zhoršenie funkcie obličiek

Užívanie sakubitrilu/valsartanu sa môže spájať so znížením funkcie obličiek. Riziko môže ďalej zvyšovať dehydratácia alebo súbežné užívanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) (pozri časť 4.5). Titrácia nadol sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyskytne klinicky významný pokles funkcie obličiek.

## Hyperkaliémia

Liečba sa nemá začať, ak je koncentrácia draslíka v sére >5,4 mmol/l. Užívanie sakubitrilu/valsartanu sa môže spájať so zvýšením rizika hyperkaliémie, hoci sa môže vyskytnúť aj hypokaliémia (pozri časť 4.8). Odporúča sa sledovať koncentráciu draslíka v sére, hlavne u pacientov s rizikovými faktormi, napr. poruchou funkcie obličiek, diabetes mellitus či hypoaldosteronizmom, u pacientov s vysokým príjmom draslíka v strave alebo počas liečby antagonistami mineralokortikoidov (pozri časť 4.2). Ak sa u pacientov vyvinie klinicky závažná hyperkaliémia, odporúča sa úprava dávkovania súbežne užívaných liekov, alebo dočasná titrácia nadol alebo ukončenie podávania Entresta. Ak je koncentrácia draslíka v sére >5,4 mmol/l, má sa zvážiť ukončenie liečby.

## Angioedém

U pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom bol hlásený angioedém. Ak sa objaví angioedém, podávanie sakubitrilu/valsartanu sa má okamžite ukončiť a má sa podať vhodná liečba a zabezpečiť sledovanie až do úplného a trvalého vymiznutia prejavov a príznakov. Liek sa nesmie znovu podať. V prípadoch potvrdeného angioedému, keď sa edém obmedzil iba na tvár a pery, stav sa zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli prospešné pri zmiernení príznakov.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť smrteľný. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtana, ktoré pravdepodobne spôsobí nepriechodnosť dýchacích ciest, sa má ihneď podať vhodná liečba, napr. roztok adrenalínu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/alebo vykonať opatrenia potrebné na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

Pacienti s angioedémom v anamnéze sa nesledovali. Keďže u nich môže byť vyššie riziko angioedému, odporúča sa opatrnosť, ak sa sakubitril/valsartan používa u takýchto pacientov. Sakubitril/valsartan je kontraindikovaný u pacientov so známymi údajmi o angioedéme súvisiacom s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE alebo ARB v anamnéze, alebo s dedičným alebo idiopatickým angioedémom (pozri časť 4.3).

Černošskí pacienti majú zvýšenú náchylnosť na vznik angioedému (pozri časť 4.8).

## Pacienti so stenózou obličkových artérií

Sakubitril/valsartan môže zvyšovať koncentrácie močoviny v krvi a kreatinínu v sére u pacientov s bilaterálnou alebo unilaterálnou stenózou obličkových artérií. U pacientov so stenózou obličkovej artérie je potrebná opatrnosť a odporúča sa sledovanie funkcie obličiek.

## Pacienti s funkčnou triedou IV podľa klasifikácie NYHA

Opatrnosť je potrebná na začiatku liečby sakubitrilom/valsartanom u pacientov s funkčnou triedou IV podľa klasifikácie NYHA vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti u tejto populácie.

## Nátriuretický peptid typu B (BNP)

BNP nie je vhodným biomarkerom srdcového zlyhávania u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom, pretože je to substrát neprilyzínu (pozri časť 5.1).

## Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klinické skúsenosti sú obmedzené u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo s hodnotami AST/ALT, ktoré sú viac ako dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia. U týchto pacientov sa môže zvýšiť expozícia a bezpečnosť nie je stanovená. Pri používaní u týchto pacientov sa preto odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2). Sakubitril/valsartan je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3).

## Psychické poruchy

Psychické poruchy, ako halucinácie, paranoja a poruchy spánku, boli v súvislosti s psychotickými stavmi spojené s užívaním sakubitrilu/valsartanu. Ak sa u pacienta vyskytnú takéto udalosti, má sa zvážiť prerušenie liečby sakubitrilom/valsartanom.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Interakcie, ktoré majú za následok kontraindikáciu

#### *Inhibítory ACE*

Súbežné užívanie sakubitrilu/valsartanu a inhibítorov ACE je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvýšiť riziko angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín od užitia poslednej dávky inhibítora ACE. Liečba inhibítorom ACE sa nesmie začať skôr ako 36 hodín od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.2 a 4.3).

#### *Aliskiren*

Súbežné užívanie sakubitrilu/valsartanu a liekov obsahujúcich aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časť 4.3). Kombinácia sakubitrilu/valsartanu s priamymi inhibítormi renínu, napr. aliskirenom, sa neodporúča (pozri časť 4.4). Kombinácia sakubitrilu/valsartanu s aliskirenom sa môže spájať s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Interakcie, pre ktoré sa súbežné použitie neodporúča

Sakubitril/valsartan obsahuje valsartan, preto sa nemá podávať súbežne s iným liekom obsahujúcim ARB (pozri časť 4.4).

### Interakcie vyžadujúce opatrnosť

#### *Substráty OATP1B1 a OATP1B3, napr. statíny*

Údaje *in vitro* naznačujú, že sakubitril inhibuje transportéry OATP1B1 a OATP1B3. Entresto preto môže zvyšovať systémovú expozíciu substrátom OATP1B1 a OATP1B3, napr. statínom. Súbežné podávanie sakubitrilu/valsartanu zvýšilo C<sub>max</sub> atorvastatínu a jeho metabolitov až 2-násobne a AUC až 1,3-násobne. Pri súbežnom podávaní sakubitrilu/valsartanu so statínmi je potrebná opatrnosť. Žiadna klinicky významná lieková interakcia sa nepozorovala pri súbežnom podávaní simvastatínu a Entresta.

### *Inhibítory PDE5 vrátane sildenafilu*

Pridanie jednorazovej dávky sildenafilu k sakubitrilu/valsartanu v rovnovážnom stave sa u pacientov s hypertenziou spájalo s významne vyšším poklesom krvného tlaku v porovnaní s podávaním samotného sakubitrilu/valsartanu. Preto je na začiatku podávania sildenafilu alebo iného inhibítora PDE5 pacientom liečeným sakubitrilom/valsartanom potrebná opatnosť.

### *Draslík*

Súbežné užívanie diuretík šetriacich draslík (triamterenu, amiloridu), antagonistov mineralokortikoidov (napr. spironolaktónu, eplerenónu), doplnkov draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík, alebo iných látok (napr. heparínu) môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére a zvýšeniu kreatinínu v sére. Sledovanie draslíka v sére sa odporúča, ak sa sakubitril/valsartan podáva súbežne s týmito látkami (pozri časť 4.4).

### *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2)*

U starších pacientov, pacientov s depléciou objemu (vrátane pacientov liečených diuretikami) alebo u pacientov so zníženou funkciou obličiek môže súbežné užívanie sakubitrilu/valsartanu a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek. Preto sa sledovanie funkcie obličiek odporúča na začiatku alebo pri úprave liečby u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom, ktorí súbežne užívajú NSAID (pozri časť 4.4).

### *Lítium*

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE alebo s antagonistami receptora angiotenzínu II vrátane sakubitrilu/valsartanu bolo hlásené reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity lítia. Preto sa táto kombinácia neodporúča. Ak je táto kombinácia nutná, odporúča sa dôkladné sledovanie koncentrácie lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, riziko toxicity lítia sa môže ďalej zvyšovať.

### *Furosemid*

Súbežné podávanie sakubitrilu/valsartanu a furosemidu nemalo vplyv na farmakokinetiku sakubitrilu/valsartanu, ale znížilo  $C_{max}$  furosemidu o 50 % a AUC furosemidu o 28 %. Zatiaľ čo množstvo moču sa významne nezmenilo, vylučovanie sodíka močom sa do 4 hodín a 24 hodín od súčasného podania znížilo. Priemerná denná dávka furosemidu u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom sa oproti východiskovej dávke nezmenila do konca klinického skúšania PARADIGM-HF.

### *Nitráty, napr. glyceroltrinitrát*

Pokiaľ ide o zníženie krvného tlaku, medzi sakubitrilom/valsartanom a intravenózne podávaným glyceroltrinitrátom nebola lieková interakcia. Súbežné podávanie glyceroltrinitrátu a sakubitrilu/valsartanu sa spájalo s rozdielom srdcovej frekvencie 5 bpm v porovnaní s podávaním samotného glyceroltrinitrátu. Podobný účinok na srdcovú frekvenciu sa môže vyskytnúť, keď sa sakubitril/valsartan podáva súbežne so sublinguálne, perorálne alebo transdermálne používanými nitrátmi. Spravidla sa nevyžaduje úprava dávky.

### *Transportéry OATP a MRP2*

Aktívny metabolit sakubitrilu (LBQ657) a valsartan sú substráty OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3; valsartan je tiež substrát MRP2. Preto súbežné podávanie sakubitrilu/valsartanu s inhibítormi OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (napr. rifampicínom, cyklosporínom), OAT1 (napr. tenofovirom, cidofovirom) alebo MRP2 (napr. ritonavírom) môže zvýšiť systémovú expozíciu LBQ657 alebo valsartanu. Primeraná pozornosť sa má venovať začiatku alebo ukončeniu súbežnej liečby takýmito liekmi.

### *Metformín*

Súbežné podávanie sakubitrilu/valsartanu a metformínu znížilo  $C_{max}$  aj AUC metformínu o 23 %. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Preto na začiatku liečby sakubitrilom/valsartanom u pacientov užívajúcich metformín sa má vyhodnotiť klinický stav pacienta.

## Žiadna významná interakcia

Žiadna klinicky významná lieková interakcia sa nepozorovala, keď sa sakubitril/valsartan podával súbežne s digoxínom, warfarínom, hydrochlorotiazidom, amlodipínom, omeprazolom, karvedilolom alebo s kombináciou levonorgestrel/etinylestradiol.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Použitie sakubitrilu/valsartanu sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

#### *Valsartan*

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli jednoznačné; avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri ARB, podobné riziko môže existovať pri tejto skupine liekov. Pokiaľ sa ďalšia liečba ARB nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívne spôsoby liečby hypertenzie, ktoré majú potvrdený profil bezpečnosti pri používaní počas gravidity. Keď sa diagnostikuje gravidita, liečba ARB sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba. Je známe, že expozícia ARB pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra u ľudí má fétotoxické účinky (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia).

Ak dôjde k expozícii ARB od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali ARB, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri časť 4.3).

#### *Sakubitril*

Nie sú k dispozícii údaje o použití sakubitrilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

#### *Sakubitril/valsartan*

Nie sú k dispozícii údaje o použití sakubitrilu/valsartanu u gravidných žien. Štúdie so sakubitrilom/valsartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa sakubitril/valsartan vylučuje do ľudského mlieka. Zložky Entresta, sakubitril a valsartan, sa vylučovali do mlieka dojčiacich samíc potkana (pozri časť 5.3). Pre možné riziko nežiaducich reakcií u dojčených novorodencov/dojčiat sa neodporúča počas dojčenia. Je potrebné rozhodnúť, či nedojčiť, alebo prerušiť užívanie Entresta počas dojčenia, s prihliadnutím na dôležitosť sakubitrilu/valsartanu pre matku.

### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku sakubitrilu/valsartanu na fertilitu ľudí. Zhoršenie fertility sa nepreukázalo v štúdiách u samcov a samíc potkana (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Sakubitril/valsartan má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.



## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sakubitriplom/valsartanom boli hypotenzia (17,6 %), hyperkaliémia (11,6 %) a porucha funkcie obličiek (10,1 %) (pozri časť 4.4). U pacientov liečených sakubitriplom/valsartanom sa zaznamenal angioedém (0,5 %) (pozri popis vybraných nežiaducich reakcií).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a potom podľa frekvencie, pričom najčastejšie sú uvedené ako prvé, podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1 Zoznam nežiaducich reakcií**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Uprednostňovaný názov</b>	<b>Katégoria frekvencie</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	anémia	časté
<b>Poruchy imunitného systému</b>	hypersenzitivita	menej časté
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hyperkaliémia*	veľmi časté
	hypokaliémia	časté
	hypoglykémia	časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	závrat	časté
	bolesť hlavy	časté
	synkopa	časté
	posturálny závrat	menej časté
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	vertigo	časté
<b>Poruchy ciev</b>	hypotenzia*	veľmi časté
	ortostatická hypotenzia	časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	kašeľ	časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	hnačka	časté
	nauzea	časté
	gastritída	časté
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	pruritus	menej časté
	exantém	menej časté
	angioedém*	menej časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	porucha funkcie obličiek*	veľmi časté
	zlyhávanie obličiek (zlyhávanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek)	časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	únava	časté
	asténia	časté
<b>Psychické poruchy</b>	halucinácie**	zriedkavé
	poruchy spánku	zriedkavé
	paranoja	veľmi zriedkavé

\*Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

\*\*Vrátane sluchových a zrakových halucinácií

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### *Angioedém*

U pacientov liečených sakubitriolom/valsartanom bol hlásený angioedém. V klinickom skúšaní PARADIGM-HF bol angioedém hlásený u 0,5 % pacientov liečených sakubitriolom/valsartanom v porovnaní s 0,2 % pacientov liečených enalaprilom. Vyššia incidencia angioedému sa pozorovala u černošských pacientov liečených sakubitriolom/valsartanom (2,4 %) a enalaprilom (0,5 %) (pozri časť 4.4).

### *Hyperkaliémia a draslík v sére*

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF boli hyperkaliémia a koncentrácie draslíka v sére  $>5,4$  mmol/l hlásené u 11,6 % a 19,7 % pacientov liečených sakubitriolom/valsartanom a u 14,0 % a 21,1 % pacientov liečených enalaprilom.

### *Tlak krvi*

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF boli hypotenzia a klinicky významný nízky systolický tlak krvi ( $<90$  mmHg a pokles oproti východiskovej hodnote o  $>20$  mmHg) hlásené u 17,6 % a 4,76 % pacientov liečených sakubitriolom/valsartanom v porovnaní s 11,9 % a 2,67 % pacientov liečených enalaprilom.

### *Porucha funkcie obličiek*

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF sa porucha funkcie obličiek zaznamenala u 10,1 % pacientov liečených sakubitriolom/valsartanom a u 11,5 % pacientov liečených enalaprilom.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

V súvislosti s predávkovaním u ľudí sú dostupné iba obmedzené údaje. Jednorazová dávka 583 mg sakubitriolu/617 mg valsartanu a opakované podávanie dávok 437 mg sakubitriolu/463 mg valsartanu (14 dní) sa skúmali u zdravých dobrovoľníkov, ktorí ich dobre znášali.

Najpravdepodobnejší príznak predávkovania je hypotenzia následkom poklesu krvného tlaku vyvolaného sakubitriolom/valsartanom. Má sa poskytnúť symptomatická liečba.

Je nepravdepodobné, že sa liek odstráni hemodialýzou vzhľadom na jeho vysokú mieru väzby na bielkoviny (pozri časť 5.2).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na systém renín-angiotenzín; blokátory receptora angiotenzínu II (ARB), iné kombinácie, ATC kód: C09DX04

#### Mechanizmus účinku

Sakubitril/valsartan má mechanizmus účinku blokátora receptora angiotenzínu a inhibítora neprilyzínu, keď súčasne inhibuje neprilyzín (neutrálna endopeptidáza; NEP) prostredníctvom LBQ657, aktívneho metabolitu prekurzora sakubitrilu, a blokuje typ 1 receptora angiotenzínu II (AT1) prostredníctvom valsartanu. Vzájomne sa dopĺňajúce kardiovaskulárne prínosy sakubitrilu/valsartanu u pacientov so srdcovým zlyhávaním sa pripisujú vzostupu peptidov, ktoré sa odbúravajú neprilyzínom, napr. nátriuretických peptidov (NP), prostredníctvom LBQ657, a simultánnej inhibícii účinkov angiotenzínu II valsartanom. NP účinkujú aktiváciou membránových receptorov spojených s guanylylcyklázou, čo má za následok zvýšenie koncentrácie druhého posla, cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP), čo môže spôsobiť vazodilatáciu, nátriurézu a diurézu, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a prietoku krvi obličkami, inhibíciu uvoľňovania renínu a aldosterónu, zníženie aktivity sympatikových nervov, ako aj antihypertrofické a antifibrotické účinky.

Valsartan inhibuje škodlivé účinky angiotenzínu II na srdce, cievy a obličky selektívnym blokovaním receptora AT1, a tiež inhibuje uvoľňovanie aldosterónu závislé od angiotenzínu II. Tým sa zabráni pretrvávajúcej aktivácii systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý by mal za následok vazokonstrikciu, retenciu sodíka a vody obličkami, aktiváciu bunkového rastu a proliferácie a následnú maladaptívnu remodeláciu kardiovaskulárneho systému.

#### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky sakubitrilu/valsartanu sa vyhodnotili po jednorazových a opakovaných dávkach podaných zdravým osobám a pacientom so zlyhávaním srdca a zodpovedajú simultánnej inhibícii neprilyzínu a blokáde RAAS. V klinickom skúšaní kontrolovanom valsartanom trvajúcom 7 dní u pacientov so zníženou ejekčnou frakciou (HFrEF) vyvolalo podávanie sakubitrilu/valsartanu v porovnaní s valsartanom počiatocné zvýšenie nátriurézy, zvýšenie cGMP v moči a zníženie plazmatickej koncentrácie úseku strednej časti proátriového nátriuretického peptidu (MR-proANP) a N-terminálnej časti prohormónu mozgového nátriuretického peptidu (NT-proBNP). V klinickom skúšaní trvajúcom 21 dní u pacientov s HFrEF sakubitril/valsartan oproti východiskovým hodnotám významne zvýšil ANP a cGMP v moči a cGMP v plazme a znížil NT-proBNP, aldosterón a endotelín-1 v plazme. Receptor AT1 bol tiež blokovaný, čo preukázala zvýšená aktivita plazmatického renínu a koncentrácie renínu v plazme. V klinickom skúšaní PARADIGM-HF sakubitril/valsartan v porovnaní s enalaprilom znížil NT-proBNP v plazme a zvýšil BNP v plazme a cGMP v moči. BNP nie je u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom vhodný biomarker srdcového zlyhávania, pretože BNP je substrát neprilyzínu (pozri časť 4.4). NT-proBNP nie je substrát neprilyzínu, preto je vhodnejším biomarkerom.

V podrobnom klinickom skúšaní zameranom na QTc u zdravých mužov nemali jednorazové dávky sakubitrilu/valsartanu 194 mg sakubitrilu/206 mg valsartanu a 583 mg sakubitrilu/617 mg valsartanu žiadny vplyv na repolarizáciu srdca.

Neprilyzín je jedným z viacerých enzýmov podieľajúcich sa na klírense amyloidu- $\beta$  ( $A\beta$ ) z mozgu a mozgovomiechového moku (CSF). Podávanie sakubitrilu/valsartanu 194 mg sakubitrilu/206 mg valsartanu jedenkrát denne počas dvoch týždňov zdravým osobám sa v porovnaní s placebom spájalo so zvýšením  $A\beta$ 1-38 v CSF; koncentrácie  $A\beta$ 1-40 a 1-42 v CSF sa nezmenili. Klinický význam tohto zistenia nie je známy (pozri časť 5.3).

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liekové sily 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg sa v niektorých publikáciách uvádzajú ako 50 mg, 100 mg alebo 200 mg.

### *PARADIGM-HF*

PARADIGM-HF, pivočné skúšanie 3. fázy, bolo medzinárodné, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie s 8 442 pacientmi porovnávajúce sakubitril/valsartan s enalaprilom, ktoré sa oba podávali dospelým pacientom s chronickým zlyhávaním srdca triedy II-IV podľa NYHA a zníženou ejekčnou frakciou (ejekčná frakcia ľavej komory [LVEF]  $\leq 40$  %, neskôr zmenená na  $\leq 35$  %) okrem inej liečby zlyhávania srdca. Primárny cieľový ukazovateľ sa skladal z úmrtia z kardiovaskulárnej (CV) príčiny alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca (HF). Pacienti s STK  $< 100$  mmHg, závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a závažnou poruchou funkcie pečene boli pri skríningu vylúčení, preto neboli prospektívne sledovaní.

Pred účasťou v klinickom skúšaní boli pacienti náležite liečení štandardnou liečbou, ktorá zahŕňala inhibítory ACE alebo ARB ( $> 99$  %), betablokátoary (94 %), antagonisty mineralokortikoidov (58 %) a diuretiká (82 %). Medián trvania ďalšieho sledovania bol 27 mesiacov a pacienti boli liečení najdlhšie 4,3 roka.

Pacienti museli ukončiť dovtedajšiu liečbu inhibítorom ACE alebo ARB a začať sekvenčnú, jednoducho zaslepenú úvodnú fázu, počas ktorej dostali liečbu enalaprilom 10 mg dvakrát denne, po ktorej nasledovala jednoducho zaslepená liečba sakubitrilom/valsartanom 100 mg dvakrát denne a zvýšenie dávky na 200 mg dvakrát denne (údaje o ukončeníach liečby v tomto období pozri v časti 4.8). Potom boli randomizovaní do dvojito zaslepenej fázy klinického skúšania, počas ktorej dostávali buď sakubitril/valsartan 200 mg, alebo enalapril 10 mg dvakrát denne [sakubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

Priemerný vek skúmanej populácie bol 64 rokov a 19 % bolo vo veku 75 rokov alebo viac. Pri randomizácii malo 70 % pacientov triedu II podľa NYHA, 24 % triedu III a 0,7 % malo triedu IV. Priemerná LVEF bola 29 % a 963 pacientov (11,4 %) malo východiskovú hodnotu LVEF  $> 35$  % a  $\leq 40$  %.

V skupine sakubitrilu/valsartanu ostalo 76 % pacientov na konci klinického skúšania na cieľovej dávke 200 mg dvakrát denne (priemerná denná dávka 375 mg). V skupine enalaprilu ostalo 75 % pacientov na konci klinického skúšania na cieľovej dávke 10 mg dvakrát denne (priemerná denná dávka 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan bol lepší ako enalapril, keďže v porovnaní s enalaprilom znížil riziko úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca na 21,8 % v porovnaní s 26,5 % pacientov liečených enalaprilom. Absolútne zníženie rizika bolo 4,7 % pri kombinácii úmrtia z CV príčiny alebo hospitalizácie pre HF, 3,1 % pri samotnom úmrtí z CV príčiny a 2,8 % pri samotnej prvej hospitalizácii pre HF. Relatívne zníženie rizika bolo 20 % oproti enalaprilu (pozri tabuľku 2). Tento účinok sa pozoroval skoro a pretrval počas celého trvania klinického skúšania (pozri obrázok 1). Obe zložky prispeli k zníženiu rizika. Náhla smrť predstavovala 45 % úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom v porovnaní s pacientmi liečenými enalaprilom sa znížila o 20 % (HR 0,80; p=0,0082). Zlyhanie srdca ako pumpy bolo príčinou 26 % úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom sa v porovnaní s pacientmi liečenými enalaprilom znížilo o 21 % (HR 0,79; p=0,0338).

Toto zníženie rizika sa zhodne pozorovalo vo všetkých podskupinách vrátane pohlavia, veku, rasy, zemepisnej polohy, triedy NYHA (II/III), ejekčnej frakcie, funkcie obličiek, diabetu alebo hypertenzie v anamnéze, predchádzajúcej liečby zlyhávania srdca a fibrilácie predsiení.

Sakubitril/valsartan zlepšil prežívanie a výrazne znížil mortalitu z akejkoľvek príčiny o 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relatívne zníženie rizika bolo 16 % v porovnaní s enalaprilom (pozri tabuľku 2).

**Tabuľka 2 Účinok liečby na primárny zložený cieľový ukazovateľ, jeho zložky a mortalitu z akejkoľvek príčiny počas mediánu sledovania 27 mesiacov**

	Sakubitril/ valsartan N=4 187 <sup>#</sup> n (%)	Enalapril N=4 212 <sup>#</sup> n (%)	Pomer rizík (95 % IS)	Relatívne zníženie rizika	Hodnota p <sup>***</sup>
Primárny zložený cieľový ukazovateľ CV úmrtia a hospitalizácie pre zlyhávanie srdca*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,000002
<b>Jednotlivé zložky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa</b>					
CV úmrtie <sup>**</sup>	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
Prvá hospitalizácia pre zlyhávanie srdca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
<b>Sekundárny cieľový ukazovateľ</b>					
Mortalita z akejkoľvek príčiny	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

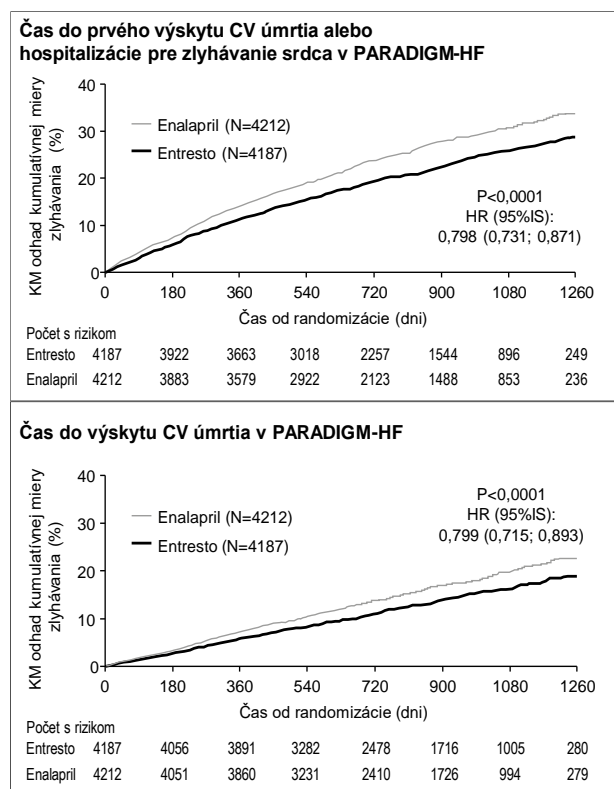
\*Primárny cieľový ukazovateľ bol definovaný ako čas do prvej udalosti úmrtia z CV príčiny alebo hospitalizácie pre HF.

\*\*CV úmrtie zahŕňa všetkých pacientov, ktorí zomreli do dátumu ukončenia zberu údajov, bez ohľadu na predošlú hospitalizáciu.

\*\*\*Jednostranná hodnota p

<sup>#</sup>Celkový analyzovaný súbor

**Obrázok 1 Kaplanove-Meierove krivky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa a zložky CV úmrtia**



## **TITRATION**

TITRATION bolo 12 týždňov trvajúce klinické skúšanie skúmajúce bezpečnosť a znášanlivosť u 538 pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (trieda II–IV podľa NYHA) a systolickou dysfunkciou (ejekčná frakcia ľavej komory  $\leq 35\%$ ), v minulosti neliečených inhibítorom ACE alebo ARB, alebo liečených rôznymi dávkami inhibítorov ACE alebo ARB pred vstupom do klinického skúšania. Pacienti dostali začiatočnú dávku sakubitrilu/valsartanu 50 mg dvakrát denne a dávka sa titrovala nahor na 100 mg dvakrát denne, a potom na cieľovú dávku 200 mg dvakrát denne, v 3-týždňovom alebo 6-týždňovom režime.

Viac pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení inhibítorom ACE alebo ARB, alebo dostali liečbu nízkymi dávkami (zodpovedajúcimi  $<10$  mg enalaprilu/deň), dosiahlo a udržalo si dávku sakubitrilu/valsartanu 200 mg, keď sa dávka titrovala nahor počas 6 týždňov (84,8 %) oproti 3 týždňom (73,6 %). Celkovo 76 % pacientov dosiahlo a udržalo si cieľovú dávku sakubitrilu/valsartanu 200 mg dvakrát denne bez prerušenia podávania alebo bez titrácie nadol počas 12 týždňov.

## **Pediatrická populácia**

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so sakubitrilom/valsartanom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu zlyhávania srdca (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Valsartan, ktorý obsahuje sakubitril/valsartan, je biologicky dostupnejší ako valsartan v iných formách tabliet, ktoré sú na trhu; 26 mg, 51 mg a 103 mg valsartanu v sakubitrile/valsartane zodpovedá v uvedenom poradí 40 mg, 80 mg a 160 mg valsartanu v iných formách tabliet na trhu.

### **Absorpcia**

Po perorálnom podaní sa sakubitril/valsartan rozkladá na valsartan a prekurzor sakubitril. Sakubitril sa ďalej metabolizuje na aktívny metabolit LBQ657. Tieto dosahujú maximálne koncentrácie v plazme po 2 hodinách, 1 hodine a po 2 hodinách, uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť perorálne podávaného sakubitrilu sa odhaduje na viac ako 60 % a valsartanu na 23 %.

Po podávaní sakubitrilu/valsartanu dvakrát denne sa rovnovážne koncentrácie sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu dosahujú za tri dni. V rovnovážnom stave sa sakubitril a valsartan významne neakumulujú, zatiaľ čo LBQ657 sa akumuluje 1,6-násobne. Podávanie s jedlom nemá klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu. Sakubitril/valsartan sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

### **Distribúcia**

Sakubitril, LBQ657 a valsartan sa vo veľkej miere viažu na bielkoviny plazmy (94-97 %). Na základe porovnania expozície v plazme a CSF, LBQ657 prestupuje cez hematoencefalickú bariéru v obmedzenom rozsahu (0,28 %). Priemerný zdanlivý distribučný objem valsartanu a sakubitrilu bol 75 litrov až 103 litrov, v uvedenom poradí.

### **Biotransformácia**

Sakubitril sa rýchlo premieňa na LBQ657 pôsobením karboxylesteráz 1b a 1c; LBQ657 sa ďalej významnejšie nemetabolizuje. Valsartan sa metabolizuje minimálne, keďže len asi 20 % dávky sa nájde vo forme metabolitov. V plazme sa v nízkych koncentráciách ( $<10\%$ ) identifikoval hydroxymetabolit valsartanu.

Pretože metabolizmus sakubitrilu a valsartanu sprostredkovaný enzýmami CYP450 je minimálny, nepredpokladá sa, že súbežné podávanie s liekmi, ktoré ovplyvňujú enzýmy CYP450, má vplyv na farmakokinetiku.

Štúdie metabolizmu *in vitro* ukazujú, že potenciál pre liekové interakcie na báze CYP 450 je nízky, pretože metabolizmus sakubitrilu/valsartanu prostredníctvom enzýmov CYP 450 je obmedzený. Sakubitрил/valsartan neindukuje ani neinhibuje enzýmy CYP 450.

### Eliminácia

Po perorálnom podávaní sa 52-68 % sakubitrilu (predovšetkým ako LBQ657) a ~13 % valsartanu a jeho metabolitov vylučuje močom; 37-48 % sakubitrilu (predovšetkým ako LBQ657) a 86 % valsartanu a jeho metabolitov sa vylučuje stolicou.

Sakubitрил, LBQ657 a valsartan sa eliminujú z plazmy s priemerným polčasom eliminácie ( $T_{1/2}$ ) približne 1,43 hodiny, 11,48 hodiny a 9,90 hodiny, v uvedenom poradí.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu bola približne lineárna v rozmedzí dávok sakubitrilu/valsartanu od 24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu do 97 mg sakubitrilu/103 mg valsartanu.

### Osobitné populácie

#### *Starší pacienti*

U osôb vo veku nad 65 rokov je expozícia LBQ657 zvýšená o 42 % a valsartanu o 30 % v porovnaní s mladšími osobami.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou LBQ657 sa pozorovala korelácia u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek. Expozícia LBQ657 u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) bola 1,4-násobne vyššia a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 2,2-násobne vyššia v porovnaní s pacientmi s ľahkou poruchou funkcie obličiek ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), najväčšou skupinou pacientov zaradenou do klinického skúšania PARADIGM-HF. Expozícia valsartanu bola podobná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s ľahkou poruchou funkcie obličiek. Žiadne štúdie sa neuskutočnili u dialyzovaných pacientov. Avšak LBQ657 a valsartan sa vo veľkej miere viažu na plazmatické bielkoviny, preto je nepravdepodobné, že sa účinne odstránia dialýzou.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa expozícia sakubitrilu v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami zvýšila 1,5-násobne a 3,4-násobne, expozícia LBQ657 sa zvýšila 1,5-násobne a 1,9-násobne a expozícia valsartanu sa zvýšila 1,2-násobne a 2,1-násobne. Avšak u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami expozícia voľným koncentráciám LBQ657 zvýšila 1,47-násobne a 3,08-násobne a expozícia voľným koncentráciám valsartanu sa zvýšila 1,09-násobne a 2,20-násobne.

Sakubitрил/valsartan sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Vplyv pohlavia*

Farmakokinetika sakubitrilu/valsartanu (sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu) je podobná u mužov a žien.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje (vrátane štúdií so zložkami sakubitrilom a valsartanom a/alebo sakubitrilom/valsartanom) získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

#### Fertilita, reprodukcia a vývin

Podávanie sakubitrilu/valsartanu počas organogenézy spôsobilo zvýšenú embryofetálnu úmrtnosť u potkanov pri dávkach  $\geq 49$  mg sakubitrilu/51 mg valsartanu/kg/deň ( $\leq 0,72$ -násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí [MRHD, maximum recommended human dose] podľa AUC) a u králikov pri dávkach  $\geq 4,9$  mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň (2-násobok MRHD podľa AUC valsartanu a 0,03-násobok MRHD podľa AUC LBQ657). Je teratogénne, ako vyplýva z nízkej incidencie hydrocefalu u plodov pri dávkach toxických pre matky, čo sa pozorovalo u králikov pri dávke sakubitrilu/valsartanu  $\geq 4,9$  mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň. Kardiovaskulárne abnormality (hlavne kardiomegália) sa pozorovali u plodov králikov pri dávke, ktorá nebola toxická pre matky (1,46 mg sakubitrilu/1,54 mg valsartanu/kg/deň). Mierne zvýšenie pri dvoch odchýlkach skeletu u plodov (znetvorenie sternebry, rozdvojená osifikácia sternebry) sa pozorovali u králikov pri dávke sakubitrilu/valsartanu 4,9 mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň. Nežiaduce embryofetálne účinky sakubitrilu/valsartanu sa pripisujú jeho aktivite antagonistu receptora angiotenzínu (pozri časť 4.6).

Podávanie sakubitrilu počas organogenézy spôsobilo embryofetálnu úmrtnosť a embryofetálnu toxicitu (zníženie hmotnosti plodu a malformácie skeletu) u králikov pri dávkach spojených s toxicitou pre matky (500 mg/kg/deň; 5,7-násobok MRHD podľa AUC LBQ657). Mierne celkové oneskorenie osifikácie sa pozorovalo pri dávkach  $> 50$  mg/kg/deň. Tento nález sa nepovažuje za nežiaduci. U potkanov, ktorým sa podával sakubitril, sa nepozoroval dôkaz embryofetálnej toxicity alebo teratogenity. Veľkosť dávky, pri ktorej sa nepozorovali žiadne embryofetálne nežiaduce účinky (NOAEL), bola pre sakubitril najmenej 750 mg/kg/deň u potkanov a 200 mg/kg/deň u králikov (2,2-násobok MRHD podľa AUC LBQ657).

Štúdie prenatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov, ktoré sa vykonali s vysokými dávkami sakubitrilu až do 750 mg/kg/deň (2,2-násobok MRHD podľa AUC) a s dávkami valsartanu až do 600 mg/kg/deň (0,86-násobok MRHD podľa AUC), ukazujú, že liečba sakubitrilom/valsartanom počas organogenézy, gestácie a laktácie môže mať vplyv na vývin a prežitie mláďat.

#### Iné predklinické nálezy

##### *Sakubitril/valsartan*

Účinky sakubitrilu/valsartanu na koncentrácie amyloidu- $\beta$  v CSF a v mozgovom tkanive sa hodnotili u mladých (2- až 4-ročných) makakov krabožravých, ktorým sa dva týždne podával sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu/kg/deň). V tejto štúdií sa znížil klírens A $\beta$  v CSF u makakov krabožravých, čo v CSF zvýšilo koncentrácie A $\beta$ 1-40, 1-42 a 1-38; k zodpovedajúcemu zvýšeniu koncentrácií A $\beta$  v mozgu nedošlo. V dvojtýždňovej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi sa zvýšenie A $\beta$ 1-40 a 1-42 v CSF ľudí nepozorovalo (pozri časť 5.1). Okrem toho v toxikologickej štúdií s makakmi krabožravými, ktorým sa podával sakubitril/valsartan 146 mg sakubitrilu/154 mg valsartanu/kg/deň počas 39 týždňov, neboli žiadne dôkazy prítomnosti amyloidných plakov v mozgu. Obsah amyloidov sa však v tomto klinickom skúšaní kvantitatívne nestanovil.

##### *Sakubitril*

U mladých potkanov, ktorým sa podával sakubitril (7 až 70 dní po narodení), sa znížil vývin kostnej hmoty súvisiaci s vekom a spomalilo sa predlžovanie kostí. Štúdia u dospelých potkanov ukázala iba minimálny prechodný inhibičný účinok na minerálnu hustotu kostí, ale neukázala účinok na žiadne iné parametre týkajúce sa rastu kostí, čo nenaznačuje významný účinok sakubitrilu na kosti u populácie dospelých pacientov za normálnych podmienok. Nemožno však vylúčiť mierny prechodný vplyv sakubitrilu vo včasnej fáze hojenia zlomenín u dospelých.



### *Valsartan*

U mladých potkanov, ktorým sa podával valsartan (7 až 70 dní po narodení), už také nízke dávky ako 1 mg/kg/deň spôsobili trvalé ireverzibilné zmeny v obličkách zahŕňajúce tubulárnu nefropatiu (niekedy sprevádzanú tubulárnou epiteliálnou nekrózou) a rozšírenie obličkovej panvičky. Tieto zmeny obličiek predstavujú očakávaný vystupňovaný farmakologický účinok inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátorov receptorov typu 1 angiotenzínu II; tieto účinky sa pozorujú u potkanov pri podávaní počas prvých 13 dní života. Toto obdobie sa zhoduje s 36 týždňami gestácie u ľudí, čo sa môže u ľudí príležitostne predĺžiť až na 44 týždňov od počatia.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza  
krospovidón typu A  
stearát horečnatý  
mastenec  
koloidný bezvodý oxid kremičitý

#### Filmový obal tablety

##### *Entresto 24 mg/26 mg filmom obalené tablety*

hypromelóza, typ substitúcie 2910 (3 mPa·s)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol (4000)  
mastenec  
červený oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)

##### *Entresto 49 mg/51 mg filmom obalené tablety*

hypromelóza, typ substitúcie 2910 (3 mPa·s)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol (4000)  
mastenec  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)

##### *Entresto 97 mg/103 mg filmom obalené tablety*

hypromelóza, typ substitúcie 2910 (3 mPa·s)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol (4000)  
mastenec  
červený oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne osobitné teplotné podmienky pri uchovávaní. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC blistre.

#### Entresto 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

Veľkosti balenia: 14, 20, 28, 56 alebo 196 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet.

#### Entresto 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

Veľkosti balenia: 14, 20, 28, 56, 168 alebo 196 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 168 (3 balenia po 56) alebo 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet.

#### Entresto 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

Veľkosti balenia: 14, 20, 28, 56, 168 alebo 196 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 168 (3 balenia po 56) alebo 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

### Entresto 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

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

### Entresto 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

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

### Entresto 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. november 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. jún 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberg  
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSURs)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTKOVÉHO BALENIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Entresto 24 mg/26 mg filmom obalené tablety  
sakubitril/valsartan

**2. LIEČIVÁ**

Každá 24 mg/26 mg tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet  
20 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
196 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1058/001	28 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1058/008	14 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1058/009	20 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1058/010	56 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1058/018	196 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Entresto 24 mg/26 mg filmom obalené tablety  
sakubitril/valsartan

**2. LIEČIVÁ**

Každá 24 mg/26 mg tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1058/017      196 filmom obalených tabliet (7 balení po 28)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Entresto 24 mg/26 mg filmom obalených tabliet  
sakubitril/valsartan

**2. LIEČIVÁ**

Každá 24 mg/26 mg tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1058/017

196 filmom obalených tabliet (7 balení po 28)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Entresto 24 mg/26 mg tablety  
sakubitril/valsartan

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Entresto 49 mg/51 mg filmom obalené tablety  
sakubitril/valsartan

#### 2. LIEČIVÁ

Každá 49 mg/51 mg tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet  
20 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
168 filmom obalených tabliet  
196 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATULEA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Entresto 49 mg/51 mg filmom obalené tablety  
sakubitril/valsartan

**2. LIEČIVÁ**

Každá 49 mg/51 mg tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet

Multibalenie: 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1058/004	168 filmom obalených tabliet (3 balenia po 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmom obalených tabliet (7 balení po 28)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Entresto 49 mg/51 mg filmom obalených tabliet  
sakubitril/valsartan

**2. LIEČIVÁ**

Každá 49 mg/51 mg tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

56 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1058/004	168 filmom obalených tabliet (3 balenia po 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmom obalených tabliet (7 balení po 28)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Entresto 49 mg/51 mg tablety  
sakubitril/valsartan

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Entresto 97 mg/103 mg filmom obalené tablety  
sakubitril/valsartan

#### 2. LIEČIVÁ

Každá 97 mg/103 mg tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet  
20 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
168 filmom obalených tabliet  
196 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Entresto 97 mg/103 mg filmom obalené tablety  
sakubitril/valsartan

**2. LIEČIVÁ**

Každá 97 mg/103 mg tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet

Multibalenie: 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1058/007	168 filmom obalených tabliet (3 balenia po 56)
EU/1/15/1058/016	196 filmom obalených tabliet (7 balení po 28)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Entresto 97 mg/103 mg filmom obalených tabliet  
sakubitril/valsartan

**2. LIEČIVÁ**

Každá 97 mg/103 mg tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

56 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1058/007	168 filmom obalených tabliet (3 balenia po 56)
EU/1/15/1058/016	196 filmom obalených tabliet (7 balení po 28)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Entresto 97 mg/103 mg tablety  
sakubitril/valsartan

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Entresto 24 mg/26 mg filmom obalené tablety**  
**Entresto 49 mg/51 mg filmom obalené tablety**  
**Entresto 97 mg/103 mg filmom obalené tablety**  
sakubitril/valsartan

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Entresto a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Entresto
3. Ako užívať Entresto
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Entresto
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Entresto a na čo sa používa**

Entresto je liek obsahujúci inhibítor neprilyzínu a blokátor receptora angiotenzínu. Dodáva dve liečivá, sakubitril a valsartan.

Entresto sa používa na liečbu určitého typu dlhodobého zlyhávania srdca u dospelých.

K tomuto typu srdcového zlyhávania dochádza, keď je srdce slabé a nedokáže do pľúc a ostatných častí tela čerpať dostatok krvi. Najčastejšími príznakmi srdcového zlyhávania sú dýchavičnosť, únava, vyčerpanosť a opuch členkov.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Entresto

### Neužívajte Entresto

- ak ste alergický na sakubitril, valsartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate iný typ lieku, ktorý sa nazýva inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) (napr. enalapril, lizinopril alebo ramipril). Inhibítory ACE sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo srdcového zlyhávania. Ak ešte užívate inhibítor ACE, počkajte 36 hodín od užitia poslednej dávky, kým začnete užívať Entresto (pozri „Iné lieky a Entresto“).
- ak sa u vás alebo u niektorého člena vašej rodiny niekedy počas užívania inhibítora ACE alebo blokátora receptora angiotenzínu (ARB) (napr. valsartanu, telmisartanu alebo irbesartanu) vyskytla reakcia, ktorá sa nazýva angioedém (opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním).
- ak máte cukrovku alebo ak máte poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku, ktorý obsahuje aliskiren (pozri „Iné lieky a Entresto“).
- ak máte závažnú chorobu pečene.
- ak ste viac ako 3 mesiace tehotná (je tiež lepšie vyhnúť sa tomuto lieku na začiatku tehotenstva, pozri „Tehotenstvo a dojčenie“).

**Ak sa vás niečo z uvedeného týka, neužite Entresto a porozprávajte sa so svojím lekárom.**

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať alebo počas užívania Entresta, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru:

- ak sa liečite blokátorom receptora angiotenzínu (ARB) alebo aliskirenom (pozri „Neužívajte Entresto“).
- ak sa u vás niekedy vyskytol angioedém (pozri „Neužívajte Entresto“ a časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak máte nízky tlak krvi alebo užívate akékoľvek iné lieky, ktoré znižujú krvný tlak (napr. diuretikum), alebo ak vraciate alebo máte hnačku, najmä ak máte 65 rokov alebo viac, alebo ak máte chorobu obličiek a nízky tlak krvi.
- ak máte závažnú chorobu obličiek.
- ak ste odvodnený (dehydratovaný).
- ak máte zúženú obličkovú tepnu.
- ak máte chorobu pečene.
- ak pociťujete halucinácie, paranoju alebo zmeny spánkového režimu.

Lekár vám možno bude v pravidelných intervaloch počas liečby Entrestom kontrolovať množstvo draslíka v krvi.

**Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte o tom svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako užijete Entresto.**

### Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom (mladším ako 18 rokov), pretože u tejto vekovej skupiny sa neskúmal.

## **Iné lieky a Entresto**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Možno bude potrebné zmeniť dávku, urobiť iné opatrenia alebo dokonca prestať užívať jeden z liekov. Je to dôležité najmä pri nasledujúcich liekoch:

- inhibítory ACE. Neužívajte Entresto s inhibítormi ACE. Ak ešte užívate inhibítor ACE, počkajte 36 hodín od užitia poslednej dávky inhibítora ACE, kým začnete užívať Entresto (pozri „Neužívajte Entresto“). Ak prestanete užívať Entresto, počkajte 36 hodín od užitia poslednej dávky Entresta, kým začnete užívať inhibítor ACE.
- iné lieky používané na liečbu srdcového zlyhávania alebo na zníženie krvného tlaku, napr. blokátory receptora angiotenzínu alebo aliskiren (pozri „Neužívajte Entresto“).
- niektoré lieky známe ako statíny, ktoré sa používajú na zníženie vysokej hladiny cholesterolu (napr. atorvastatín).
- sildenafil, liek používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo pľúcnej hypertenzie.
- lieky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka krvi. Patria k nim doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.
- druh liekov proti bolesti, ktoré sa nazývajú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo selektívne inhibítory cyklooxygenázy-2 (COX-2). Ak niektorý z nich užívate, lekár vám môže na začiatku liečby alebo pri jej úprave skontrolovať funkciu obličiek (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- lítium, liek používaný na liečbu niektorých typov duševných ochorení.
- furosemid, liek patriaci do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie tvorby moču.
- glyceroltrinitrát, liek používaný na liečbu srdcovej angíny (angina pectoris).
- niektoré druhy antibiotík (skupina rifampicínu), cyklosporín (používa sa na zabránenie odvrhnutia transplantovaných orgánov) alebo lieky proti vírusom, napr. ritonavir (používa sa na liečbu HIV/AIDS).
- metformín, liek používaný na liečbu cukrovky.

**Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo lekárnikovi predtým, ako užíjete Entresto.**

## **Tehotenstvo a dojčenie**

### Tehotenstvo

Musíte povedať vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo ak môžete otehotnieť). Lekár vám spravidla odporučí, aby ste prestali užívať tento liek predtým, ako otehotniete, alebo ihneď, ako budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Entresta.

Tento liek sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa bude užívať po treťom mesiaci tehotenstva.

### Dojčenie

Použitie Entresta sa neodporúča u dojčiacich matiek. Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Predtým, ako budete viesť vozidlá, používať nástroje, obsluhovať stroje alebo vykonávať iné činnosti vyžadujúce sústredenie, uistite sa, že viete, aký účinok má na vás Entresto. Ak počas užívania tohto lieku pocítite závrat alebo veľkú únavu, nevedzte vozidlá, nejazdite na bicykli a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.



### 3. Ako užívať Entresto

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajne sa liečba začína užívaním 24 mg/26 mg alebo 49 mg/51 mg dvakrát denne (jedna tableta ráno a jedna tableta večer). váš lekár rozhodne, aká presne bude vaša začiatková dávka podľa toho, aké lieky ste užívali predtým. Lekár bude potom upravovať dávku v závislosti od vašej odpovede na liečbu dovtedy, kým pre vás nenájde najlepšiu dávku.

Zvyčajná odporúčaná cieľová dávka je 97 mg/103 mg dvakrát denne (jedna tableta ráno a jedna tableta večer).

U pacientov užívajúcich Entresto sa môže vyskytnúť nízky tlak krvi (závrat), vysoká hladina draslíka v krvi (čo by sa zistilo, keď vám lekár urobí krvný test) alebo znížená funkcia obličiek. V takom prípade lekár možno zníži dávku niektorého z ďalších liekov, ktoré užívate, dočasne vám zníži dávku Entresta, alebo vašu liečbu Entrestom úplne ukončí.

Tablety prehltnite a zapite pohárom vody. Entresto môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Delenie alebo drvenie tabliet sa neodporúča.

#### **Ak užijete viac Entresta, ako máte**

Ak ste omylom užili príliš veľa tabliet Entresta alebo ak vaše tablety užil niekto iný, ihneď sa spojte so svojím lekárom. Ak sa u vás vyskytne silný závrat a/alebo mdloba, čo najskôr o tom povedzte svojmu lekárovi a ľahnite si.

#### **Ak zabudnete užiť Entresto**

Odporúča sa užívať liek každý deň v rovnakom čase. Ak však zabudnete užiť dávku, jednoducho užite ďalšiu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

#### **Ak prestanete užívať Entresto**

Ukončenie liečby Entrestom môže spôsobiť zhoršenie vášho stavu. Neprestaňte užívať liek dovtedy, kým vám to neodporučí váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

#### **Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.**

- Prestaňte užívať Entresto a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktorý môže spôsobovať ťažkosti s dýchaním alebo prehltnutím. Môžu to byť prejavy angioedému (menej častý vedľajší účinok, ktorý môže postihnúť 1 zo 100 ľudí).

#### **Iné možné vedľajšie účinky:**

Ak ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených nižšie začne byť závažný, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- nízky krvný tlak (závrat)
- vysoká hladina draslíka v krvi (ukáže sa v krvnom teste)
- znížená funkcia obličiek (porucha funkcie obličiek)

### **Časté** (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)

- kašeľ
- závrat
- hnačka
- nízky počet červených krviniek (ukáže sa v krvnom teste)
- únava
- (akútne) zlyhanie obličiek (závažná porucha funkcie obličiek)
- nízka hladina draslíka v krvi (ukáže sa v krvnom teste)
- bolesť hlavy
- mdloba
- slabosť
- nutkanie na vracanie (nauzea)
- nízky tlak krvi (závrat) pri vstávaní zo sedu alebo ľahu
- gastritída (bolesť žalúdka, nutkanie na vracanie)
- pocit, že sa točí okolie
- nízka hladina cukru v krvi (ukáže sa pri krvnom teste)

### **Menej časté** (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)

- alergická reakcia s vyrážkami a svrbením
- závrat pri vstávaní zo sedu

### **Zriedkavé** (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- halucinácie
- zmeny spánkového režimu

### **Veľmi zriedkavé** (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 000 ľudí)

- paranoja

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Entresto**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne osobitné teplotné podmienky pri uchovávaní.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Entresto obsahuje

- Liečivá sú sakubitril a valsartan.
  - Každá 24 mg/26 mg filmom obalená tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).
  - Každá 49 mg/51 mg filmom obalená tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).
  - Každá 97 mg/103 mg filmom obalená tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).
- Ďalšie zložky v jadre tablety sú mikrokryštalická celulóza, čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza, krospondón, stearát horečnatý, mastenec a koloidný bezvodý oxid kremičitý.
- Obal 24 mg/26 mg a 97 mg/103 mg tablety obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý (E171), makrogol (4000), mastenec, červený oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).
- Obal 49 mg/51 mg tablety obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý (E171), makrogol (4000), mastenec, červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Entresto a obsah balenia

Entresto 24 mg/26 mg filmom obalené tablety sú fialovobiele oválne tablety s „NVR“ na jednej strane a „LZ“ na druhej strane. Rozmery tablety sú približne 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmom obalené tablety sú bledožlté oválne tablety s „NVR“ na jednej strane a „L1“ na druhej strane. Rozmery tablety sú približne 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmom obalené tablety sú svetloružové oválne tablety s „NVR“ na jednej strane a „L11“ na druhej strane. Rozmery tablety sú približne 15,1 mm x 6,0 mm.

Tablety sa dodávajú v baleniach obsahujúcich 14, 20, 28, 56, 168 alebo 196 tabliet a v multibaleníach pozostávajúcich zo 7 škatúl, z ktorých každá obsahuje 28 tabliet. Tablety 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg sa dodávajú aj v multibaleníach pozostávajúcich z 3 škatúl, z ktorých každá obsahuje 56 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberg  
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>