

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

Zlyhávanie srdca u dospelých

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

Zlyhávanie srdca u pediatrických pacientov

Entresto je indikované deťom a dospievajúcim vo veku jedného roka alebo starším na liečbu symptomatického chronického zlyhávania srdca so systolickou dysfunkciou ľavej komory (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Celkové zváženie

Entresto sa nemá podávať súbežne s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) alebo s blokátorom receptora angiotenzínu II (ARB). Vzhľadom na možné riziko angioedému pri súbežnom užívaní s inhibítorom ACE sa jeho podávanie nesmie začať skôr ako 36 hodín od ukončenia liečby inhibítorom 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.

Zlyhávanie srdca u dospelých

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] ≤ 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 ARB (pozri časť 5.1). Obmedzené skúsenosti sú u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú inhibítor 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 ≥ 100 až 110 mmHg.

Zlyhávanie srdca u pediatrických pacientov

V tabuľke 1 sú uvedené odporúčané dávky pre pediatrických pacientov. Odporúčaná dávka sa má užívať perorálne dvakrát denne. Dávka sa má zvyšovať každé 2-4 týždne na cieľovú dávku podľa toho, ako pacient znáša liečbu.

Filmom obalené tablety Entresto nie sú vhodné pre deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg. Pre týchto pacientov je dostupný granulát Entresto.

Tabuľka 1 Odporúčané titrovanie dávky

Telesná hmotnosť pacienta	Podávať dvakrát denne			
	Polovica začiatočnej dávky*	Začiatočná dávka	Prechodná dávka	Cieľová dávka
Pediatrickí pacienti s hmotnosťou nižšou ako 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pediatrickí pacienti s hmotnosťou najmenej 40 kg a menej ako 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatrickí pacienti s hmotnosťou najmenej 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Polovica začiatočnej dávky sa odporúča u pacientov, ktorí neužívajú inhibítor ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, pacientov s poruchou funkcie obličiek (odhadovaná hodnota glomerulárnej filtrácie [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri osobitné populácie).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg a 3,1 mg/kg označujú kombinované množstvo sakubitrilu a valsartanu a majú sa podávať ako granulát.

U pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú inhibítor ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, sa odporúča polovica začiatočnej dávky. Pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatočná dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne (podávaná ako granulát). Dávka sa má po začatí liečby zvyšovať na štandardnú začiatočnú dávku podľa odporúčaného titrovania dávky v tabuľke 1 a upravovať každé 3-4 týždne.

Napríklad pediatrický pacient s hmotnosťou 25 kg, ktorý predtým neužíval inhibítor ACE, má začať s polovičnou štandardnou začiatočnou dávkou, ktorá zodpovedá 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dvakrát denne, podávanej ako granulát. Po zaokrúhlení na najbližší počet plných kapsúl to zodpovedá 2 kapsulám 6 mg/6 mg sakubitrilu/valsartanu dvakrát denne.

Liečba sa nemá začať u pacientov s koncentráciou draslíka v sére >5,3 mmol/l alebo s STK <5. percentil pre vek pacienta. Ak sa u pacientov vyskytnú problémy so znášanlivosťou (STK <5. percentil pre vek pacienta, symptomatická hypotenzia, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek), odporúča sa upraviť liečbu súbežne podávanými liekmi, dočasne titrovať nadol alebo prerušiť podávanie Entresta (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Staršie osoby

Dávka sa má upraviť podľa funkcie obličiek staršieho pacienta.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²).

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) sa má zvážiť polovica začiatočnej dávky. Keďže u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) sú veľmi obmedzené klinické skúsenosti (pozri časť 5.1), Entresto sa má u nich používať s opatnosťou a odporúča sa polovica začiatočnej dávky. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatočná dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne (podávaná ako granulát). Po začatí liečby sa má dávka zvyšovať podľa odporúčaného titrovania dávky každé 2-4 týždne.

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 aspartátaminotransferázy (AST)/alanínaminotransferázy (ALT), ktoré sú viac ako dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia. Entresto sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou a odporúča sa u nich polovica začiatočnej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatočná dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne (podávaná ako granulát). Po začatí liečby sa má dávka zvyšovať podľa odporúčaného titrovania dávky každé 2-4 týždne.

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 Entresta u detí vo veku menej ako 1 rok neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

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 m²) (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 m²) (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 ≥ 100 mmHg u dospelých pacientov alebo ≥ 5 . percentil STK pre vek pediatrického pacienta. Pacienti s STK nižším ako tieto hodnoty sa nesledovali (pozri časť 5.1). U dospelých pacientov liečených sakubitriľom/valsartanom v klinických skúšaniach boli hlásené prípady symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.8), hlavne u pacientov vo veku ≥ 65 rokov, pacientov s chorobou obličiek a u pacientov s nízkym STK (< 112 mmHg). Na začiatku liečby alebo počas titrácie dávky sakubitriľu/valsartanu sa má rutinne kontrolovať tlak krvi. Ak sa objaví hypotenzia, odporúča sa dočasná titrácia nadol alebo ukončenie podávania sakubitriľu/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 sakubitriľom/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 m²) 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 sakubitriľu/valsartanu sa u nich neodporúča.

Zhoršenie funkcie obličiek

Užívanie sakubitriľu/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 u dospelých pacientov a $> 5,3$ mmol/l u pediatrických pacientov. Užívanie sakubitriľu/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 sakubitriľom/valsartanom bol hlásený angioedém. Ak sa objaví angioedém, podávanie sakubitriľu/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 opatnosť, 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 opatnosť a odporúča sa sledovanie funkcie obličiek.

Pacienti s funkčnou triedou IV podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA)

Opatnosť 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 opatnosť (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.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke 97 mg/103 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 m²) (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 reakcií, 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_{max} 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 opatrnosť.

Draslík

Súbežné užívanie diuretik 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 sakubitriľom/valsartanom a intravenózne podávaným glyceroltrinitrátom nebola interakcia. Súbežné podávanie glyceroltrinitrátu a sakubitriľu/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 sakubitriľ/valsartan podáva súbežne so sublinguálne, perorálne alebo transdermálne používanými nitrátmi. Spravidla sa nevyžaduje úprava dávky.

Transportéry OATP a MRP2

Aktívny metabolit sakubitriľu (LBQ657) a valsartan sú substráty OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3; valsartan je tiež substrát MRP2. Preto súbežné podávanie sakubitriľu/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 sakubitriľu/valsartanu a metformínu znížilo C_{max} aj AUC metformínu o 23 %. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Preto na začiatku liečby sakubitriľom/valsartanom u pacientov užívajúcich metformín sa má vyhodnotiť klinický stav pacienta.

Žiadna významná interakcia

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie sakubitriľu/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 inhibítormi 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 nedojsť, 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 u dospelých počas liečby sakubitrilom/valsartanom boli hypotenzia (17,6 %), hyperkaliémia (11,6 %) a porucha funkcie obličiek (10,1 %) (pozri časť 4.4). U pacientov liečených sakubitrilom/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 2 Zoznam nežiaducich reakcií

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

*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.

Pediatrická populácia

V štúdií PANORAMA-HF sa stanovila bezpečnosť sakubitriolu/valsartanu v randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou trvajúcim 52 týždňov u 375 pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca (*heart failure*, HF) vo veku od 1 mesiaca do <18 rokov v porovnaní s enalaprilom. Profil bezpečnosti pozorovaný u pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do <18 rokov liečených sakubitriolom/valsartanom bol podobný, aký sa pozoroval u dospelých pacientov. Údaje o bezpečnosti u pacientov vo veku od 1 mesiaca do <1 roka boli obmedzené.

Obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné u pediatrických pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

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 dospelých 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 sympatických 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 trvajúcim 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 trvajúcim 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. V klinickom skúšaní PANORAMA-HF sa pozorovalo zníženie NT-proBNP po 4 a 12 týždňoch pri sakubitrile/valsartane (40,2 % a 49,8 %) a enalaprile (18,0 % a 44,9 %) v porovnaní s východiskovými hodnotami. Koncentrácie NT-proBNP sa počas trvania klinického skúšania naďalej znižovali, s poklesom o 65,1 % pri sakubitrile/valsartane a 61,6 % pri enalaprile po 52 týždňoch v porovnaní s východiskovými hodnotami. 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- β ($A\beta$) 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, pivotné 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] ≤ 40 %, neskôr zmenená na ≤ 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 m²) 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 %), betablokátory (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 dovedajšiu 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 ≤ 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 3). 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 % (pomer rizík [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 akejkolvek príčiny o 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relatívne zníženie rizika bolo 16 % v porovnaní s enalaprilom (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3 Účinok liečby na primárny zložený cieľový ukazovateľ, jeho zložky a mortalitu z akejkolvek príčiny počas mediánu sledovania 27 mesiacov

	Sakubitril/ valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Pomer rizík (95 % IS)	Relatívne zníženie rizika	Hodnota p***
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 %	0,0000002
Jednotlivé zložky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa					
CV úmrtie**	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
Sekundárny cieľový ukazovateľ					
Mortalita z akejkolvek príčiny	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

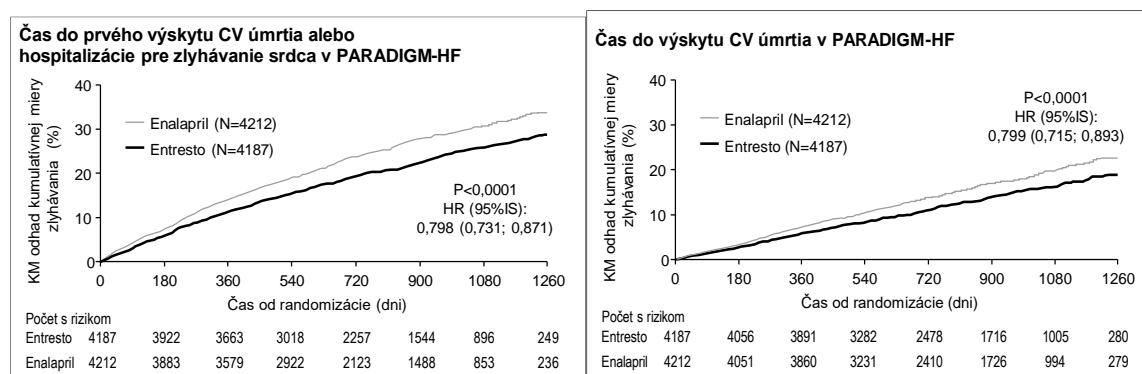
*Primárny cieľový ukazovateľ bol definovaný ako čas do prvej udalosti úmrtia z CV príčiny alebo hospitalizácie pre HF.

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

***Jednostranná hodnota p

[#]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 zlyháváním srdca (trieda II–IV podľa NYHA) a systolickou dysfunkciou (ejekčná frakcia ľavej komory ≤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 inhibítormi 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

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, klinické skúšanie 3. fázy, bolo medzinárodné, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie porovnávajúce sakubitril/valsartan a enalapril u 375 pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do <18 rokov so zlyhávaním srdca spôsobeným systémovou systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVEF \leq 45 % alebo frakčné skrátenie \leq 22,5 %). Primárnym cieľom bolo zistenie, či sakubitril/valsartan bol lepší ako enalapril u pediatrických pacientov s HF počas liečby trvajúcej 52 týždňov na základe globálneho poradia cieľového ukazovateľa. Globálne poradie primárneho cieľového ukazovateľa bolo odvodené zo zoradenia pacientov (od najhoršieho k najlepšiemu výsledku) na základe klinických udalostí, ako boli smrť, zavedenie mechanickej podpory životných funkcií, zaradenie do zoznamu čakateľov na urgentnú transplantáciu srdca, zhoršenie HF, stanovenie funkčnej kapacity (skóre NYHA/ROSS) a príznaky HF hlásené pacientom (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pacienti so systémovými príznakmi stavu pravej komory alebo s jedinou komorou a pacienti s reštriktívnou alebo hypertrofickou kardiomyopatiou boli vylúčení z klinického skúšania. Cieľová udržiavacia dávka sakubitrilu/valsartanu bola 2,3 mg/kg dvakrát denne u pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do <1 roka a 3,1 mg/kg dvakrát denne u pacientov vo veku od 1 do <18 rokov, s maximálnou dávkou 200 mg dvakrát denne. Cieľová udržiavacia dávka enalaprilu bola 0,15 mg/kg dvakrát denne u pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do <1 roka a 0,2 mg/kg dvakrát denne u pacientov vo veku od 1 do <18 rokov, s maximálnou dávkou 10 mg dvakrát denne.

V klinickom skúšaní bolo 9 pacientov vo veku od 1 mesiaca do <1 roka, 61 pacientov bolo vo veku od 1 do <2 roky, 85 pacientov bolo vo veku od 2 do <6 rokov a 220 pacientov bolo vo veku od 6 do <18 rokov. Pri zaradení do klinického skúšania malo 15,7 % pacientov triedu NYHA/ROSS I, 69,3 % triedu II, 14,4 % triedu III a 0,5 % triedu IV. Priemerná hodnota LVEF bola 32 %. Najčastejšie sa vyskytujúce príčiny zlyhávania srdca súviseli s kardiomyopatiou (63,5 %). Pred účasťou v klinickom skúšaní boli pacienti najčastejšie liečení inhibítormi ACE/ARB (93 %), betablokátormi (70 %), antagonistami aldosterónu (70 %) a diuretikami (84 %).

Manna-Whitneyho šanca globálneho poradia primárneho cieľového ukazovateľa bola 0,907 (95% IS 0,72; 1,14), číselne v prospech sakubitrilu/valsartanu (pozri tabuľku 4). Sakubitril/valsartan a enalapril vykazovali porovnateľné klinicky významné zlepšenia sekundárnych cieľových ukazovateľov triedy NYHA/ROSS a zmenu skóre PGIS v porovnaní s východiskovými hodnotami. Po 52. týždni boli zmeny funkčnej triedy NYHA/ROSS oproti východiskovým hodnotám: zlepšenie u 37,7 % a 34,0 %; bez zmeny u 50,6 % a 56,6 %; zhoršenie u 11,7 % a 9,4 % pacientov pri sakubitriľe/valsartane a enalapriľe, v uvedenom poradí. Podobné boli aj zmeny skóre PGIS oproti východiskovým hodnotám: zlepšenie u 35,5 % a 34,8 %; bez zmeny u 48,0 % a 47,5 %; zhoršenie 16,5 % a 17,7 % pacientov pri sakubitriľe/valsartane a enalapriľe, v uvedenom poradí. NT-proBNP bolo podstatne znížené oproti východiskovej hodnote v oboch skupinách liečby. Miera zníženia NT-proBNP s Entrestom bola podobná, aká sa pozorovala u dospelých pacientov so zlyhávaním srdca v PARADIGM-HF. Sakubitril/valsartan zlepšil výsledky a znížil NT-proBNP v PARADIGM-HF, preto sa považoval pokles NT-proBNP spojený so symptomatickými a funkčnými zlepšeniami oproti východiskovým hodnotám, ktoré sa pozorovali v PANORAMA-HF, za rozumný základ pre odvodenie klinického prínosu pre pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca. Pacientov vo veku menej ako 1 rok bolo príliš málo na vyhodnotenie účinnosti sakubitrilu/valsartanu v tejto vekovej skupine.

Tabuľka 4 Účinok liečby na globálne poradie primárneho cieľového ukazovateľa v PANORAMA-HF

	Sakubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Účinok liečby
Globálne poradie primárneho cieľového ukazovateľa	Pravdepodobnosť priaznivého výsledku (%) [*]	Pravdepodobnosť priaznivého výsledku (%) [*]	Šanca ^{**} (95% IS)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

^{*}Pravdepodobnosť priaznivého výsledku alebo Manna-Whitneyho pravdepodobnosť (MWP) pre danú liečbu sa odhadla na základe percenta výhier v párových porovnaníach skóre globálneho poradia medzi pacientmi liečenými sakubitrilom/valsartanom oproti pacientom liečeným enalaprilom (každé vyššie skóre sa ráta ako jedna výhra a každé rovnaké skóre sa ráta ako polovica výhry).

^{**}Manna-Whitneyho šanca sa vyrátala ako odhadovaná MWP pre enalapril vydelená odhadovanou MWP pre sakubitril/valsartan, so šancou <1 v prospech sakubitrilu/valsartanu a >1 v prospech enalaprilu.

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.

Dospelá populácia

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. Sakubitril/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.

Sakubitril, 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

Staršie osoby

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. Sakubitril/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.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika sakubitrilu/valsartanu sa vyhodnotila u pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca vo veku od 1 mesiaca do <1 roka a od 1 roka do <18 rokov a ukázala, že farmakokinetický profil sakubitrilu/valsartanu u pediatrických a dospelých pacientov je podobný.

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 ≥ 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 sakubitriľ, sa nepozoroval dôkaz embryofetálnej toxicity alebo teratogenity. Veľkosť dávky, pri ktorej sa nepozorovali žiadne embryofetálne nežiaduce účinky (NOAEL), bola pre sakubitriľ najmenej 750 mg/kg/deň u potkanov a 200 mg/kg/deň u králikov (2,2-násobok MRHD podľa AUC LBQ657).

Štúdie prenatalného a postnatalného 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

Sakubitriľ/valsartan

Účinky sakubitrilu/valsartanu na koncentrácie amyloidu- β v CSF a v mozgovom tkanive sa hodnotili u mladých (2- až 4-ročných) makakov krabožravých, ktorým sa dva týždne podával sakubitriľ/valsartan (24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu/kg/deň). V tejto štúdii 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 dvojtyždňovej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi sa zvýšenie $A\beta_{1-40}$ a $1-42$ v CSF ľudí nepozorovalo (pozri časť 5.1). Okrem toho v toxikologickej štúdii s makakmi krabožravými, ktorým sa podával sakubitriľ/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.

Sakubitriľ

U mladých potkanov, ktorým sa podával sakubitriľ (7 až 70 dní po narodení), sa znížil vývin kostnej hmoty súvisiaci s vekom a spomalilo sa predlžovanie kostí pri približne 2-násobku AUC expozície aktívnemu metabolitu sakubitrilu, LBQ657, pri pediatrickej klinickej dávke sakubitrilu/valsartanu 3,1 mg/kg dvakrát denne. Mechanizmus týchto nálezov u mladých potkanov a tým aj ich významnosť pre ľudskú pediatrickú populáciu nie je známy. 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 vočasnej fáze hojenia zlomenín u dospelých. Klinické údaje u pediatrických pacientov (klinické skúšanie PANORAMA-HF) nepriniesli dôkazy o tom, že by sakubitriľ/valsartan mal vplyv na telesnú hmotnosť, výšku, obvod hlavy a výskyt zlomenín. Hustota kostí sa v štúdii nestanovila. Dlhodobé pediatrické údaje o raste (kostí) a miere zlomenín však nie sú k dispozícii.

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. Funkčné dozrievanie obličiek je proces, ktorý pokračuje počas prvého roka života u ľudí. Nemožno preto vylúčiť klinickú významnosť u pediatrických pacientov vo veku menej ako 1 rok, zatiaľ čo predklinické údaje nenaznačujú bezpečnostný problém pre pediatrických pacientov starších ako 1 rok.

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 zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. 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/PREDĹŽENIA 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>.

1. NÁZOV LIEKU

Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsulách na otvorenie
Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsulách na otvorenie

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsulách na otvorenie

Každá kapsula obsahuje štyri granuly, čo zodpovedá 6,1 mg sakubitrilu a 6,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsulách na otvorenie

Každá kapsula obsahuje desať granúl, čo zodpovedá 15,18 mg sakubitrilu a 16,07 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát v kapsulách na otvorenie (granulát v kapsule)

Granulát je bielej až svetložltej farby a okrúhleho, bikonvexného tvaru, s priemerom približne 2 mm. Dodáva sa v tvrdej kapsule, ktorá sa pred podaním musí otvoriť.

Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsulách na otvorenie

Kapsula pozostáva z bieleho viečka s červeným označením „04“ a priehľadného tela s červeným označením „NVR“. Na tele aj viečku kapsuly je vytlačená šípka.

Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsulách na otvorenie

Kapsula pozostáva zo žltého viečka s červeným označením „10“ a priehľadného tela s červeným označením „NVR“. Na tele aj viečku kapsuly je vytlačená šípka.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zlyhávanie srdca u pediatrických pacientov

Entresto je indikované deťom a dospievajúcim vo veku jedného roka alebo starším na liečbu symptomatického chronického zlyhávania srdca so systolickou dysfunkciou ľavej komory (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Celkové zváženie

Entresto sa nemá podávať súbežne s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) alebo s blokátorom receptora angiotenzínu II (ARB). Vzhľadom na možné riziko angioedému pri súbežnom užívaní s inhibítorom ACE sa jeho podávanie nesmie začať skôr ako 36 hodín od ukončenia liečby inhibítorom 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.

Zlyhávanie srdca u pediatrických pacientov

V tabuľke 1 sú uvedené odporúčané dávky pre pediatrických pacientov. Odporúčaná dávka sa má užívať perorálne dvakrát denne. Dávka sa má zvyšovať každé 2-4 týždne na cieľovú dávku podľa toho, ako pacient znáša liečbu.

Najnižšia odporúčaná dávka je 6 mg/6 mg. Dávky možno zaokrúhliť nahor alebo nadol k najbližšej kombinácii plných kapsúl 6 mg/6 mg a/alebo 15 mg/16 mg. Pri zaokrúhlení dávky nahor alebo nadol počas fázy titrovania nahor sa má vziať do úvahy zaistenie postupného zvyšovania k cieľovej dávke.

U pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg možno použiť filmom obalené tablety Entresto.

Tabuľka 1 Odporúčané titrovanie dávky

Telesná hmotnosť pacienta	Podávať dvakrát denne			
	Polovica začiatočnej dávky*	Začiatočná dávka	Prechodná dávka	Cieľová dávka
Pediatrickí pacienti s hmotnosťou nižšou ako 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pediatrickí pacienti s hmotnosťou najmenej 40 kg a menej ako 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatrickí pacienti s hmotnosťou najmenej 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Polovica začiatočnej dávky sa odporúča u pacientov, ktorí neužívajú inhibítor ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, pacientov s poruchou funkcie obličiek (odhadovaná hodnota glomerulárnej filtrácie [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri osobitné populácie).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg a 3,1 mg/kg označujú kombinované množstvo sakubitrilu a valsartanu a majú sa podávať ako granulát.

U pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú inhibítor ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, sa odporúča polovica začiatočnej dávky. Pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatočná dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne (podávaná ako granulát). Dávka sa má po začatí liečby zvyšovať na štandardnú začiatočnú dávku podľa odporúčaného titrovania dávky v tabuľke 1 a upravovať každé 3-4 týždne.

Napríklad pediatrický pacient s hmotnosťou 25 kg, ktorý predtým neužíval inhibítor ACE, má začať s polovičnou štandardnou začiatočnou dávkou, ktorá zodpovedá 20 mg ($25 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$) dvakrát denne, podávanej ako granulát. Po zaokrúhlení na najbližší počet plných kapsúl to zodpovedá 2 kapsulám 6 mg/6 mg sakubitrilu/valsartanu dvakrát denne.

Liečba sa nemá začať u pacientov s koncentráciou draslíka v sére $>5,3 \text{ mmol/l}$ alebo so systolickým tlakom krvi (STK) $<5.$ percentil pre vek pacienta. Ak sa u pacientov vyskytnú problémy so znášanlivosťou (STK $<5.$ percentil pre vek pacienta, symptomatická hypotenzia, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek), odporúča sa upraviť liečbu súbežne podávanými liekmi, dočasne titrovat' nadol alebo prerušiť podávanie Entresta (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²).

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) sa má zvážiť polovica začiatočnej dávky. Keďže u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sú veľmi obmedzené klinické skúsenosti (pozri časť 5.1), Entresto sa má u nich používať s opatrnosťou a odporúča sa polovica začiatočnej dávky. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatočná dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne. Po začatí liečby sa má dávka zvyšovať podľa odporúčaného titrovania dávky každé 2-4 týždne.

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 aspartátaminotransferázy (AST)/alanínaminotransferázy (ALT), ktoré sú viac ako dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia. Entresto sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou a odporúča sa u nich polovica začiatočnej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou od 40 kg do menej ako 50 kg sa odporúča začiatočná dávka 0,8 mg/kg dvakrát denne. Po začatí liečby sa má dávka zvyšovať podľa odporúčaného titrovania dávky každé 2-4 týždne.

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 Entresta u detí vo veku menej ako 1 rok neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Pri podaní granulátu Entresto sa kapsula otvorí a obsah sa nasype na malé množstvo mäkkého jedla (1 až 2 čajové lyžičky). Jedlo obsahujúce granulát sa musí ihneď skonzumovať. Pacienti môžu dostať kapsuly buď 6 mg/6 mg (biele viečko kapsuly), alebo 15 mg/16 mg (žlté viečko kapsuly), alebo oboje, aby sa dosiahli požadované dávky (pozri časť 6.6). Kapsula sa nesmie prehltnúť. Prázdne obaly kapsúl sa po použití musia zahodiť a nesmú sa prehltáť.

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 m²) (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 sakubitriлом/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 m²) (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 ≥ 100 mmHg u dospelých pacientov alebo ≥ 5 . percentil STK pre vek pediatrického pacienta. Pacienti s STK nižším ako tieto hodnoty sa nesledovali (pozri časť 5.1). U dospelých pacientov liečených sakubitriлом/valsartanom v klinických skúšaniach boli hlásené prípady symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.8), hlavne u pacientov vo veku ≥ 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 sakubitriлом/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 m²) 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 u dospelých pacientov a $>5,3$ mmol/l u pediatrických pacientov. 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 sakubitriplom/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 New York Heart Association (NYHA)

Opatrnosť je potrebná na začiatku liečby sakubitriplom/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 sakubitriplom/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.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke 97 mg/103 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 m²) (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 reakcií, 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_{max} 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 opatrnosť.

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 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 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 u dospelých 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 2 Zoznam nežiaducich reakcií

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

*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.

Pediatrická populácia

V štúdií PANORAMA-HF sa stanovila bezpečnosť sakubitriolu/valsartanu v randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou trvajúcim 52 týždňov u 375 pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca (HF) vo veku od 1 mesiaca do <18 rokov v porovnaní s enalaprilom. Profil bezpečnosti pozorovaný u pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do <18 rokov liečených sakubitriolom/valsartanom bol podobný, aký sa pozoroval u dospelých pacientov. Údaje o bezpečnosti u pacientov vo veku od 1 mesiaca do <1 roka boli obmedzené.

Obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné u pediatrických pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

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 dospelých 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 sympatických 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 vazokonstrikciiu, 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 trvajúcim 7 dní u pacientov so zníženou ejekčnou frakciou (HFrEF) vyvolalo podávanie sakubitrilu/valsartanu v porovnaní s valsartanom počiatkové 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 trvajúcim 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. V klinickom skúšaní PANORAMA-HF sa pozorovalo zníženie NT-proBNP po 4 a 12 týždňoch pri sakubitrile/valsartane (40,2 % a 49,8 %) a enalaprile (18,0 % a 44,9 %) v porovnaní s východiskovými hodnotami. Koncentrácie NT-proBNP sa počas trvania klinického skúšania naďalej znižovali, s poklesom o 65,1 % pri sakubitrile/valsartane a 61,6 % pri enalaprile po 52 týždňoch v porovnaní s východiskovými hodnotami. 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- β ($A\beta$) 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, pivotné 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] ≤ 40 %, neskôr zmenená na ≤ 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 m²) 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 %), betablokátory (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 dovedajšiu 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 ≤ 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 3). 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 % (pomer rizík [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 akejkolvek príčiny o 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relatívne zníženie rizika bolo 16 % v porovnaní s enalaprilom (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3 Účinok liečby na primárny zložený cieľový ukazovateľ, jeho zložky a mortalitu z akejkolvek príčiny počas mediánu sledovania 27 mesiacov

	Sakubitril/ valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Pomer rizík (95 % IS)	Relatívne zníženie rizika	Hodnota p***
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 %	0,0000002
Jednotlivé zložky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa					
CV úmrtie**	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
Sekundárny cieľový ukazovateľ					
Mortalita z akejkolvek príčiny	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

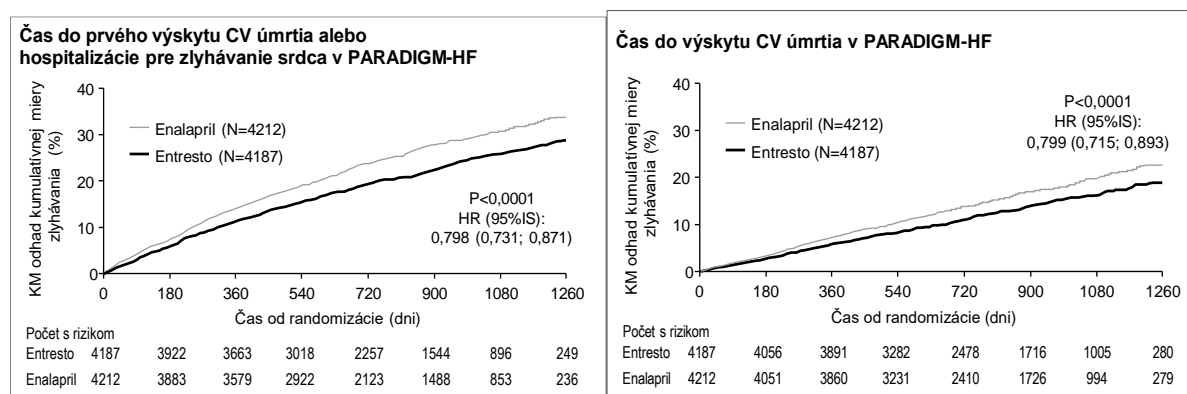
*Primárny cieľový ukazovateľ bol definovaný ako čas do prvej udalosti úmrtia z CV príčiny alebo hospitalizácie pre HF.

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

***Jednostranná hodnota p

[#]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

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, klinické skúšanie 3. fázy, bolo medzinárodné, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie porovnávajúce sakubitril/valsartan a enalapril u 375 pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do <18 rokov so zlyhávaním srdca spôsobeným systémovou systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVEF $\leq 45\%$ alebo frakčné skrátenie $\leq 22,5\%$). Primárnym cieľom bolo zistenie, či sakubitril/valsartan bol lepší ako enalapril u pediatrických pacientov s HF počas liečby trvajúcej 52 týždňov na základe globálneho poradia cieľového ukazovateľa. Globálne poradie primárneho cieľového ukazovateľa bolo odvodené zo zoradenia pacientov (od najhoršieho k najlepšiemu výsledku) na základe klinických udalostí, ako boli smrť, zavedenie mechanickej podpory životných funkcií, zaradenie do zoznamu čakateľov na urgentnú transplantáciu srdca, zhoršenie HF, stanovenie funkčnej kapacity (skóre NYHA/ROSS) a príznaky HF hlásené pacientom (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pacienti so systémovými príznakmi stavu pravej komory alebo s jedinou komorou a pacienti s reštriktívnou alebo hypertrofickou kardiomyopatiou boli vylúčení z klinického skúšania. Cieľová udržiavacia dávka sakubitrilu/valsartanu bola 2,3 mg/kg dvakrát denne u pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do <1 roka a 3,1 mg/kg dvakrát denne u pacientov vo veku od 1 do <18 rokov, s maximálnou dávkou 200 mg dvakrát denne. Cieľová udržiavacia dávka enalaprilu bola 0,15 mg/kg dvakrát denne u pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do <1 roka a 0,2 mg/kg dvakrát denne u pacientov vo veku od 1 do <18 rokov, s maximálnou dávkou 10 mg dvakrát denne.

V klinickom skúšaní bolo 9 pacientov vo veku od 1 mesiaca do <1 roka, 61 pacientov bolo vo veku od 1 do <2 roky, 85 pacientov bolo vo veku od 2 do <6 rokov a 220 pacientov bolo vo veku od 6 do <18 rokov. Pri zaradení do klinického skúšania malo 15,7 % pacientov triedu NYHA/ROSS I, 69,3 % triedu II, 14,4 % triedu III a 0,5 % triedu IV. Priemerná hodnota LVEF bola 32 %. Najčastejšie sa vyskytujúce príčiny zlyhávania srdca súviseli s kardiomyopatiou (63,5 %). Pred účasťou v klinickom skúšaní boli pacienti najčastejšie liečení inhibítormi ACE/ARB (93 %), betablokátormi (70 %), antagonistami aldosterónu (70 %) a diuretikami (84 %).

Manna-Whitneyho šanca globálneho poradia primárneho cieľového ukazovateľa bola 0,907 (95% IS 0,72; 1,14), číselne v prospech sakubitrilu/valsartanu (pozri tabuľku 4). Sakubitril/valsartan a enalapril vykazovali porovnateľné klinicky významné zlepšenia sekundárnych cieľových ukazovateľov triedy NYHA/ROSS a zmenu skóre PGIS v porovnaní s východiskovými hodnotami. Po 52. týždni boli zmeny funkčnej triedy NYHA/ROSS oproti východiskovým hodnotám: zlepšenie u 37,7 % a 34,0 %; bez zmeny u 50,6 % a 56,6 %; zhoršenie u 11,7 % a 9,4 % pacientov pri sakubitriľe/valsartane a enalapriľe, v uvedenom poradí. Podobné boli aj zmeny skóre PGIS oproti východiskovým hodnotám: zlepšenie u 35,5 % a 34,8 %; bez zmeny u 48,0 % a 47,5 %; zhoršenie 16,5 % a 17,7 % pacientov pri sakubitriľe/valsartane a enalapriľe, v uvedenom poradí. NT-proBNP bolo podstatne znížené oproti východiskovej hodnote v oboch skupinách liečby. Miera zníženia NT-proBNP s Entrestom bola podobná, aká sa pozorovala u dospelých pacientov so zlyhávaním srdca v PARADIGM-HF. Sakubitril/valsartan zlepšil výsledky a znížil NT-proBNP v PARADIGM-HF, preto sa považoval pokles NT-proBNP spojený so symptomatickými a funkčnými zlepšeniami oproti východiskovým hodnotám, ktoré sa pozorovali v PANORAMA-HF, za rozumný základ pre odvodenie klinického prínosu pre pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca. Pacientov vo veku menej ako 1 rok bolo príliš málo na vyhodnotenie účinnosti sakubitrilu/valsartanu v tejto vekovej skupine.

Tabuľka 4 Účinnok liečby na globálne poradie primárneho cieľového ukazovateľa v PANORAMA-HF

	Sakubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Účinnok liečby
Globálne poradie primárneho cieľového ukazovateľa	Pravdepodobnosť priaznivého výsledku (%) [*]	Pravdepodobnosť priaznivého výsledku (%) [*]	Šanca ^{**} (95% IS)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

^{*}Pravdepodobnosť priaznivého výsledku alebo Manna-Whitneyho pravdepodobnosť (MWP) pre danú liečbu sa odhadla na základe percenta výhier v párových porovnaníach skóre globálneho poradia medzi pacientmi liečenými sakubitrilom/valsartanom oproti pacientom liečeným enalaprilom (každé vyššie skóre sa ráta ako jedna výhra a každé rovnaké skóre sa ráta ako polovica výhry).

^{**}Manna-Whitneyho šanca sa vyrátala ako odhadovaná MWP pre enalapril vydelená odhadovanou MWP pre sakubitril/valsartan, so šancou <1 v prospech sakubitrilu/valsartanu a >1 v prospech enalaprilu.

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 sakubitriľe/valsartane zodpovedá v uvedenom poradí 40 mg, 80 mg a 160 mg valsartanu v iných formách tabliet na trhu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika sakubitrilu/valsartanu sa vyhodnotila u pediatrických pacientov so zlyhávaním srdca vo veku od 1 mesiaca do <1 roka a od 1 roka do <18 rokov, pri čom sa ukázalo, že farmakokinetický profil sakubitrilu/valsartanu u pediatrických a dospelých pacientov je podobný.

Dospelá populácia

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. Sakubitril/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.

Sakubitril, 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

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.

Sakubitril/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 ≥ 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- β 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 štúdii sa znížil klírens A β v CSF u makakov krabožravých, čo v CSF zvýšilo koncentrácie A β 1-40, 1-42 a 1-38; k zodpovedajúcemu zvýšeniu koncentrácií A β v mozgu nedošlo. V dvojtýždňovej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi sa zvýšenie A β 1-40 a 1-42 v CSF ľudí nepozorovalo (pozri časť 5.1). Okrem toho v toxikologickej štúdii 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 pri približne 2-násobku AUC expozície aktívnemu metabolitu sakubitrilu, LBQ657, pri pediatrickej klinickej dávke sakubitrilu/valsartanu 3,1 mg/kg dvakrát denne. Mechanizmus týchto nálezov u mladých potkanov a tým aj ich významnosť pre ľudskú pediatrickú populáciu nie je známy. 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. Klinické údaje u pediatrických pacientov (klinické skúšanie PANORAMA-HF) nepriniesli dôkazy o tom, že by sakubitril/valsartan mal vplyv na telesnú hmotnosť, výšku, obvod hlavy a výskyt zlomenín. Hustota kostí sa v štúdii nestanovila. Dlhodobé pediatrické údaje o raste (kostí) a miere zlomenín však nie sú k dispozícii.

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. Funkčné dozrievanie obličiek je proces, ktorý pokračuje počas prvého roka života u ľudí. Nemožno preto vylúčiť klinickú významnosť u pediatrických pacientov vo veku menej ako 1 rok, zatiaľ čo predklinické údaje nenaznačujú bezpečnostný problém pre pediatrických pacientov starších ako 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro granuly

mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý
koloidný bezvodý oxid kremičitý
mastenec

Filmový obal

základný butylovaný metakrylátový kopolymér
mastenec
kyselina stearová
laurylsíran sodný

Zložky obalu kapsuly

Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsulách na otvorenie

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)

Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsulách na otvorenie

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

Farbivo na potlač

šelak
propylénglykol
červený oxid železitý (E172)
roztok amoniaku (koncentrovaný)
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PA/Alu/PVC blistre.

Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsulách na otvorenie

Veľkosť balenia: 60 kapsúl

Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsulách na otvorenie

Veľkosť balenia: 60 kapsúl

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Použitie u pediatrickej populácie

Pacienti a opatrovatelia majú byť poučení, aby otvárali kapsulu/kapsuly opatrne a predišli tak rozsypaniu alebo rozptýleniu obsahu kapsuly do vzduchu. Odporúča sa držať kapsulu vo zvislej polohe s farebným viečkom obráteným nahor a stiahnuť viečko z tela kapsuly.

Obsah kapsuly sa má nasypať na 1 až 2 čajové lyžičky mäkkého jedla v malej nádobe.

Jedlo obsahujúce granulát sa musí ihneď skonzumovať.

Prázdne obaly kapsúl sa po použití musia ihneď zahodiť.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsulách na otvorenie

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsulách na otvorenie

EU/1/15/1058/024

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA 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 UVOLENIE 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

Filmom obalené tablety

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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 LENDA
Trimlini 2D
Lendava 9220
Slovinsko

Granulát v kapsulách na otvorenie

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemecko

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španielsko

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, PSUR)**

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 REGISTRÁCI**

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 filmom obalené tablety, skrátený tvar prípustný, ak je to nutné z technických dôvodov

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 filmom obalené tablety, skrátený tvar prípustný, ak je to nutné z technických dôvodov

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 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

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 REGISTRÁCI

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 filmom obalené tablety, skrátený tvar prípustný, ak je to nutné z technických dôvodov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – 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 REGISTRÁCII

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 filmom obalené tablety, skrátený tvar prípustný, ak je to nutné z technických dôvodov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA 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 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 DOHLĀDU
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 REGISTRÁCI

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 filmom obalené tablety, skrátený tvar prípustný, ak je to nutné z technických dôvodov

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 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

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 DOHLĀDU 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 VZNIKUTÝCH, 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 filmom obalené tablety, skrátený tvar prípustný, ak je to nutné z technických dôvodov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – 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 EXPIRÁCIE

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 REGISTRÁCII**

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 filmom obalené tablety, skrátený tvar prípustný, ak je to nutné z technických dôvodov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ 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 filmom obalené tablety, skrátený tvar prípustný, ak je to nutné z technických dôvodov

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 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

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 REGISTRÁCI

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 filmom obalené tablety, skrátený tvar prípustný, ak je to nutné z technických dôvodov

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

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsulách na otvorenie
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá kapsula obsahuje 4 granuly, čo zodpovedá 6,1 mg sakubitrilu a 6,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát v kapsulách na otvorenie

60 kapsúl, z ktorých každá obsahuje 4 granuly

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Otvorte kapsulu a granuly vysypte na jedlo.

Kapsuly neprehltajte.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU 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/1/15/1058/023 60 kapsúl, z ktorých každá obsahuje 4 granuly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Entresto 6 mg/6 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsule
sakubitril/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Kapsuly neprehltajte.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsulách na otvorenie
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá kapsula obsahuje 10 granúl, čo zodpovedá 15,18 mg sakubitrilu a 16,07 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát v kapsulách na otvorenie

60 kapsúl, z ktorých každá obsahuje 10 granúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Otvorte kapsulu a granuly vysypte na jedlo.

Kapsuly neprehltajte.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU 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 VZNIKNUÝCH, 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/1/15/1058/024 60 kapsúl, z ktorých každá obsahuje 10 granúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Entresto 15 mg/16 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsule
sakubitril/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Kapsuly neprehltajte.

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 na srdce 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, detí a dospievajúcich (vo veku 1 roka a starších).

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), ktorý sa používa 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 niekedy počas užívania inhibítora ACE alebo blokátora receptora angiotenzínu (ARB) (napr. valsartanu, telmisartanu alebo irbesartanu) vyskytla reakcia, ktorá sa nazýva angioedém (rýchly opuch pod kožou v oblastiach ako je tvár, hrdlo, ruky a nohy, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak opuch hrdla blokuje dýchacie cesty).
- ak máte v anamnéze angioedém, ktorý je dedičný alebo ktorého príčina nie je známa (idiopatický).
- 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 (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, lekárničku 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. liek, ktorý zvyšuje tvorbu moču (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 chorobu obličiek.
- ak ste odvodnený (dehydratovaný).
- ak máte zúženú obličkovú tepnu.
- ak máte chorobu pečene.
- ak pociťujete halucinácie, paranoju alebo zmeny spánkového režimu počas užívania Entresta.
- ak máte hyperkaliémiu (vysoké hladiny draslíka v krvi).
- ak trpíte srdcovým zlyháváním klasifikovaným ako trieda IV podľa NYHA (neschopnosť vykonávať akúkoľvek fyzickú aktivitu bez nepohodlia a môžete mať príznaky aj počas odpočinku).

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

Lekár vám možno bude v pravidelných intervaloch počas liečby Entrestom kontrolovať množstvo draslíka a sodíka v krvi. Okrem toho vám lekár môže skontrolovať krvný tlak na začiatku liečby a keď sa dávky zvýšia.

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 1 rok, pretože u tejto vekovej skupiny sa neskúmal. Deťom vo veku jedného roka a starším s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg sa tento liek podáva ako granulát (namiesto tabliet).

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, tadalafil, vardenafil alebo avanafil, ktoré sú lieky používané 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

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

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 otehotníte, 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.

Entresto obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke 97 mg/103 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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.

Dospelí

Zvyčajne sa liečba začína užívaním 24 mg/26 mg alebo 49 mg/51 mg tabliet 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 a vášho krvného tlaku. Lekár bude potom upravovať dávku každé 2-4 týždne 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).

Deti a dospievajúci (vo veku jedného roka a starší)

Váš lekár (alebo lekár vášho dieťaťa) rozhodne o začiatkovej dávke na základe telesnej hmotnosti a iných faktorov, vrátane liekov užívaných v minulosti. Lekár bude upravovať dávku každé 2-4 týždne, kým nenájde najlepšiu dávku.

Entresto sa má podávať dvakrát denne (jedna tableta ráno a jedna tableta večer).

Entresto filmom obalené tablety nie sú určené na použitie u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg. Pre týchto pacientov je dostupný Entresto granulát.

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 zníži dávku Entresta, alebo 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 dávku.

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 neprejavia 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, ktorý môže spôsobiť príznaky závratu a točenia hlavy (hypotenzia)
- vysoká hladina draslíka v krvi, ukáže sa v krvnom teste (hyperkaliémia)
- 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 (anémia)
- únava (vyčerpanosť)
- (akútna) neschopnosť obličiek správne fungovať (zlyhanie obličiek)
- nízka hladina draslíka v krvi, ukáže sa v krvnom teste (hypokaliémia)
- bolesť hlavy
- mdloba (synkopa)
- slabosť (asténia)
- 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 (vertigo)
- nízka hladina cukru v krvi, ukáže sa pri krvnom teste (hypoglykémia)

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

- alergická reakcia s vyrážkami a svrbením (hypersenzitivita)
- závrat pri vstávaní zo sedu (posturálny závrat)
- nízka hladina sodíka v krvi, ukáže sa pri krvnom teste (hyponatriémia)

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

- videnie, počutie alebo cítenie vecí, ktoré neexistujú (halucinácie)
- zmeny spánkového režimu (porucha spánku)

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 uchovávať mimo dohľad 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 zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávať 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, krosповidón, stearát horečnatý, mastenec a koloidný bezvodý oxid kremičitý (pozri „Entresto obsahuje sodík“ na konci časti 2).
- 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 Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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
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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Táto 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>

Písomná informácia pre používateľa

Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsulách na otvorenie Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsulách na otvorenie sakubitril/valsartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) začnete užívať tento liek, pretože obsahuje 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, lekárnik alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám (alebo vášmu dieťaťu). Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás (alebo u vášho dieťaťa) vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. 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 (alebo vaše dieťa užije) 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 na srdce obsahujúci inhibítor neprilyzínu a blokátor receptora angiotenzínu. Dodáva dve liečivá, sakubitril a valsartan.

Entresto sa používa na liečbu určitého typu dlhodobého zlyhávania srdca u detí a dospelých (vo veku jedného roka a starších).

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 (alebo vaše dieťa užije) Entresto

Neužívajte Entresto

- ak ste vy (alebo vaše dieťa) alergický na sakubitril, valsartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak vy (alebo vaše dieťa) užívate iný typ lieku, ktorý sa nazýva inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) (napr. enalapril, lizinopril alebo ramipril), ktorý sa používa 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 vášho dieťaťa) niekedy počas užívania inhibítora ACE alebo blokátora receptora angiotenzínu (ARB) (napr. valsartanu, telmisartanu alebo irbesartanu) vyskytla reakcia, ktorá sa nazýva angioedém (rýchly opuch pod kožou v oblastiach ako je tvár, hrdlo, ruky a nohy, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak opuch hrdla blokuje dýchacie cesty).
- ak máte (alebo vaše dieťa) v anamnéze angioedém, ktorý je dedičný alebo ktorého príčina nie je známa (idiopatický).
- ak vy (alebo vaše dieťa) máte cukrovku alebo ak máte poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku, ktorý obsahuje aliskiren (pozri „Iné lieky a Entresto“).
- ak vy (alebo vaše dieťa) máte závažnú chorobu pečene.
- ak ste vy (alebo vaše dieťa) viac ako 3 mesiace tehotná (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, lekárničku alebo zdravotnú sestru:

- ak sa vy (alebo vaše dieťa) liečite blokátorom receptora angiotenzínu (ARB) alebo aliskirenom (pozri „Neužívajte Entresto“).
- ak sa u vás (alebo u vášho dieťaťa) niekedy vyskytol angioedém (pozri „Neužívajte Entresto“ a časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak vy (alebo vaše dieťa) máte nízky tlak krvi alebo užívate akékoľvek iné lieky, ktoré znižujú krvný tlak (napr. liek, ktorý zvyšuje tvorbu moču (diuretikum)), alebo ak vraciate alebo máte hnačku, najmä ak máte 65 rokov alebo viac, alebo ak máte chorobu obličiek a nízky tlak krvi.
- ak vy (alebo vaše dieťa) máte chorobu obličiek.
- ak ste vy (alebo vaše dieťa) odvodnený (dehydratovaný).
- ak máte vy (alebo vaše dieťa) zúženú obličkovú tepnu.
- ak vy (alebo vaše dieťa) máte chorobu pečene.
- ak vy (alebo vaše dieťa) pociťujete halucinácie, paranoju alebo zmeny spánkového režimu počas užívania Entresta.
- ak vy (alebo vaše dieťa) máte hyperkaliémiu (vysoké hladiny draslíka v krvi).
- ak vy (alebo vaše dieťa) trpíte srdcovým zlyháváním klasifikovaným ako trieda IV podľa NYHA (neschopnosť vykonávať akúkoľvek fyzickú aktivitu bez nepohodlia a môžete mať príznaky aj počas odpočinku).

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

Lekár vám možno bude v pravidelných intervaloch počas liečby Entrestom kontrolovať množstvo draslíka a sodíka v krvi. Okrem toho vám lekár môže skontrolovať krvný tlak na začiatku liečby a keď sa dávky zvýšia.

Deti (vo veku menej ako jeden rok)

Použitie u detí vo veku menej ako jeden rok sa neodporúča. Skúsenosti s použitím u detí v tejto vekovej skupine sú obmedzené. Entresto filmom obalené tablety sú dostupné pre deti s hmotnosťou viac ako 40 kg.

Iné lieky a Entresto

Ak teraz vy (alebo vaše dieťa) užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře. 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, tadalafil, vardenafil alebo avanafil, ktoré sú lieky používané 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

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Musíte povedať vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste vy (alebo vaše dieťa) tehotná (alebo ak môžete otehotnieť). Lekár vám spravidla odporučí, aby ste prestali užívať tento liek predtým, ako otehotníte, 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.

Entresto obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke 97 mg/103 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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.

Váš lekár (alebo lekár vášho dieťaťa) rozhodne o začiatkovej dávke na základe telesnej hmotnosti a iných faktorov, vrátane liekov užívaných v minulosti. Lekár bude upravovať dávku každé 2-4 týždne, kým nenájde najlepšiu dávku.

Entresto sa má podávať dvakrát denne (raz ráno a raz večer).

Spôsob prípravy a užitia granulátu Entresto, pozri pokyny na použitie.

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 vy (alebo vaše dieťa) užívate, dočasne zníži dávku Entresta, alebo liečbu Entrestom úplne ukončí.

Ak užijete viac Entresta, ako máte

Ak ste vy (alebo vaše dieťa) omylom užili príliš veľa granulátu Entresto alebo ak váš granulát užil niekto iný, ihneď sa spojte so svojím lekárom. Ak sa u vás (alebo u vášho dieťaťa) vyskytne silný závrat a/alebo mdloba, čo najskôr o tom povedzte svojmu lekárovi a ľahnite si.

Ak vy (alebo vaše dieťa) zabudnete užiť Entresto

Odporúča sa užívať liek každý deň v rovnakom čase. Ak však vy (alebo vaše dieťa) zabudnete užiť dávku, jednoducho užite ďalšiu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vy (alebo vaše dieťa) 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 neprejavajú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

- Prestaňte užívať Entresto a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak vy (alebo vaše dieťa) spozorujete opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktorý môže spôsobovať ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním. 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, ktorý môže spôsobiť príznaky závratu a točenia hlavy (hypotenzia)
- vysoká hladina draslíka v krvi, ukáže sa v krvnom teste (hyperkaliémia)
- 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 (anémia)
- únava (vyčerpanosť)
- (akútna) neschopnosť obličiek správne fungovať (zlyhanie obličiek)
- nízka hladina draslíka v krvi, ukáže sa v krvnom teste (hypokaliémia)
- bolesť hlavy
- mdloba (synkopa)
- slabosť (asténia)
- 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 (vertigo)
- nízka hladina cukru v krvi, ukáže sa pri krvnom teste (hypoglykémia)

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

- alergická reakcia s vyrážkami a svrbením (hypersenzitivita)
- závrat pri vstávaní zo sedu (posturálny závrat)
- nízka hladina sodíka v krvi, ukáže sa pri krvnom teste (hyponatriémia)

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

- videnie, pociťovanie alebo cítenie vecí, ktoré neexistujú (halucinácie)
- zmeny spánkového režimu (porucha spánku)

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

- paranoja

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás (alebo u vášho dieťaťa) 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 zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

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.
 - Každý Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsule na otvorenie (granulát v kapsule) obsahuje štyri granuly, čo zodpovedá 6,1 mg sakubitrilu a 6,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).
 - Každý Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsule na otvorenie (granulát v kapsule) obsahuje desať granúl, čo zodpovedá 15,18 mg sakubitrilu a 16,07 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).
- Ďalšie zložky granulátu sú mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, stearát horečnatý, koloidný bezvodý oxid kremičitý a mastenec.
- Zložky filmového obalu sú základný butylovaný metakrylátový kopolymér, mastenec, kyselina stearová a laurylsíran sodný (pozri „Entresto obsahuje sodík“ na konci časti 2).
- Zložky obalu kapsuly sú hypromelóza, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) (iba Entresto 15 mg/16 mg) a farbivo na potlač.
 - Zložky farbiva na potlač sú šelak, propylénglykol, červený oxid železitý (E172), roztok amoniaku (koncentrovaný) a hydroxid draselný.

Ako vyzerá Entresto a obsah balenia

Entresto 6 mg/6 mg granulát je bielej až svetložltej farby, okrúhleho tvaru, s priemerom približne 2 mm a dodáva sa v kapsule. Kapsula pozostáva z bieleho viečka s červeným označením „04“ a priehľadného tela s červeným označením „NVR“. Na tele aj viečku kapsuly je vytlačená šípka.

Entresto 15 mg/16 mg granulát je bielej až svetložltej farby, okrúhleho tvaru, s priemerom približne 2 mm a dodáva sa v kapsule. Kapsula pozostáva zo žltého viečka s červeným označením „10“ a priehľadného tela s červeným označením „NVR“. Na tele aj viečku kapsuly je vytlačená šípka.

Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsulách na otvorenie a Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsulách na otvorenie sa dodáva v baleniach obsahujúcich 60 kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Novartis Farmaceutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španielsko

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Táto 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>

Pokyny na použitie pre Entresto 6 mg/6 mg granulát v kapsulách na otvorenie a Entresto 15 mg/16 mg granulát v kapsulách na otvorenie

Na zabezpečenie správneho použitia granulátu Entresto u vášho dieťaťa je dôležité, aby ste dodržali tieto pokyny. Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako postupovať. Obráťte sa na jedného z nich, ak máte akékoľvek otázky.

Granulát Entresto sa nachádza vo vnútri kapsúl a je dostupný v dvoch liekových silách: granulát 6 mg/6 mg a granulát 15 mg/16 mg. Kapsuly sú zabalené v blisteroch. Dostanete jednu alebo obidve liekové sily podľa toho, akú dávku potrebuje vaše dieťa.

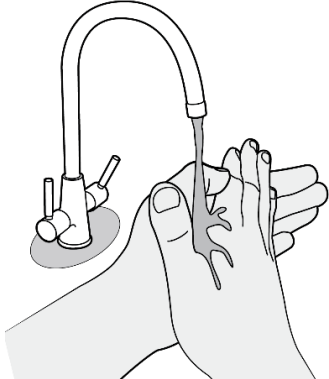
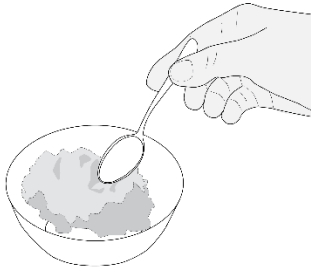
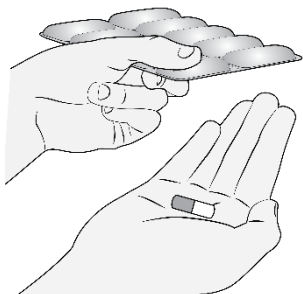
Obidve liekové sily môžete rozlíšiť podľa farby a potlače na viečku kapsuly.

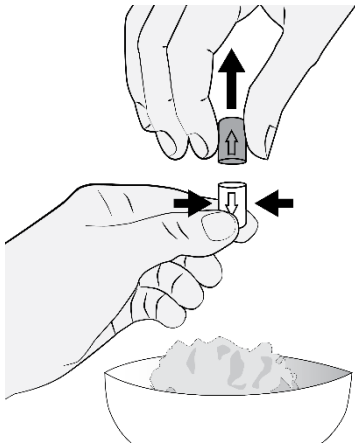
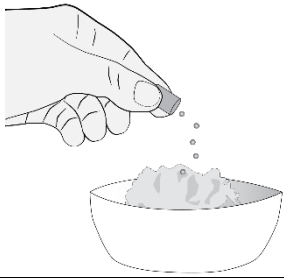

- Kapsula obsahujúca granulát 6 mg/6 mg má biele viečko a na ňom vytlačené číslo 04.
- Kapsula obsahujúca granulát 15 mg/16 mg má žlté viečko a na ňom vytlačené číslo 10.

Kapsuly obsahujúce granulát Entresto sa pred použitím musia otvoriť.

NEPREHLTNITE celú kapsulu. NEPREHLTNITE prázdne obaly kapsúl.

Ak používate obidve liekové sily granulátu Entresto, overte si, či ste použili správny počet kapsúl každej liekovej sily podľa pokynov vášho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Krok 1	<ul style="list-style-type: none">• Umyte a osušte si ruky	
Krok 2	<ul style="list-style-type: none">• Položte nasledujúce predmety na čistú, rovnú podložku:<ul style="list-style-type: none">○ Malá miska, šálka alebo lyžička s malým množstvom mäkkého jedla, ktoré má dieťa rado.○ Blister/blistre s kapsulami obsahujúcimi granulát Entresto.• Skontrolujte, či máte správnu liekovú silu/sily granulátu Entresto.	
Krok 3	<ul style="list-style-type: none">• Vytlačte kapsulu/kapsuly z blistera/blistrov.	

<p>Krok 4</p>	<p>Otvorenie kapsuly:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Držte kapsulu vo zvislej polohe (s farebným viečkom kapsuly smerujúcim nahor), aby sa granulat nachádzal v dolnej časti kapsuly. • Držte kapsulu nad mäkkým jedlom. • Jemne stlačte stred kapsuly a opatrne potiahnite, aby ste oddelili oba konce kapsuly. Dávajte pozor, aby ste nerozsypali obsah kapsuly. 	
<p>Krok 5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vysypte všetok granulat z kapsuly na jedlo. • Overte si, či ste neprehliadli žiadne granuly. <p>Zopakujte kroky 4 a 5, ak potrebujete viac ako jednu kapsulu na dosiahnutie predpísanej dávky.</p>	
<p>Krok 6</p>	<p>Ihneď podajte jedlo s granulátom dieťaťu a postarajte sa o to, aby dieťa všetko zjedlo.</p> <p>Dbajte o to, aby dieťa nehryzlo granulat, čo by zmenilo chuť jedla.</p>	
<p>Krok 7</p>	<p>Zahod'te prázdne obaly kapsuly.</p>	