PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tablety)

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety

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

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety

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

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Srdeční selhání u dospělých

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

Srdeční selhání u dětí

Přípravek Entresto je indikován k léčbě symptomatického chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory u dětí a dospívajících ve věku jednoho roku nebo starších (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obecná hlediska
Přípravek Entresto nemá být podáván společně s inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorem receptoru angiotenzinu II (ARB). Kvůli potenciálnímu riziku angioedému při současném užívání s ACE inhibitorem nesmí být léčba tímto přípravkem zahájena nejméně 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Valsartan obsažený v přípravku Entresto je biologicky dostupnější než valsartan v jiných tabletových formách na trhu (viz bod 5.2).

Pokud je vynechána dávka, pacient má užít další dávku v pravidelný čas.

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

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

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

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

Srdeční selhání u dětí
Tabulka 1 uvádí doporučené dávky pro pediatrické pacienty. Doporučená dávka má být užívána perorálně dvakrát denně. Dávka má být zvyšována každé 2-4 týdny na cílovou dávku, kterou pacient toleruje.

Přípravek Entresto potahované tablety nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností méně než 40 kg. Pro tyto pacienty je k dispozici přípravek Entresto granule.

Tabulka 1 Doporučená titrace dávky

Tělesná hmotnost pacienta	K podání dvakrát denně			
	Polovina zahajovací dávky*	Zahajovací dávka	Postupná titrační dávka	Cílová dávka
Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg	0,8 mg/kg#	1,6 mg/kg#	2,3 mg/kg#	3,1 mg/kg#
Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností minimálně 40 kg, méně než 50 kg	0,8 mg/kg#	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností minimálně 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Polovina zahajovací dávky se doporučuje u pacientů, kteří neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo užívají nízké dávky těchto léčivých přípravků, u pacientů s poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] <60 ml/min/1,73 m^2) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz speciální populace).
#0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg a 3,1 mg/kg označují celkové množství účinných látek kombinace sakubitril a valsartan a mají být podávány ve formě granulí.

U pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo užívají nízké dávky těchto léčivých přípravků, se doporučuje polovina zahajovací dávky. Pro pediatrické pacienty s tělesnou hmotností 40 kg až méně než 50 kg se doporučuje zahajovací dávka 0,8 mg/kg dvakrát denně (podávaná jako granule). Po zahájení léčby má být dávka zvýšena na standardní zahajovací dávku podle doporučené titrace dávky v Tabulce 1 a upravena každé 3-4 týdny.

Například pediatrický pacient s tělesnou hmotností 25 kg, který dosud neužíval ACE inhibitor, má zahájit léčbu polovinou standardní zahajovací dávky, která odpovídá 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dvakrát denně, podávanou ve formě granulí. Po zaokrouhlení na nejbližší počet celých tobolek to odpovídá 2 tobolkám 6 mg/6 mg kombinace sakubitril/valsartan dvakrát denně.

Léčba nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru >5,3 mmol/l nebo s STK <5. percentil vzhledem k věku pacienta. Pokud se u pacientů vyskytnou problémy se snášenlivostí (STK <5. percentil vzhledem k věku pacienta, symptomatická hypotenze, hyperkalémie, renální dysfunkce), doporučuje se úprava souběžně podávaných léčivých přípravků, dočasná titrace směrem dolů nebo vysazení přípravku Entresto (viz bod 4.4).

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

Porucha funkce ledvin
Úprava dávky se nevyžaduje u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m^2).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m^2) má být zvážena polovina zahajovací dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) je k dispozici velmi omezená klinická zkušenost (viz bod 5.1), proto má být přípravek Entresto podáván s opatrností a je doporučená polovina zahajovací dávky. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 40 kg až méně než 50 kg se doporučuje zahajovací dávka 0,8 mg/kg dvakrát denně (podávaná jako granule). Po zahájení léčby má být dávka zvyšována podle doporučené titrace dávky každé 2-4 týdny.

K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění a přípravek Entresto se v těchto případech nedoporučuje.

Porucha funkce jater
Úprava dávky se nevyžaduje při podávání přípravku Entresto pacientům s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace A).

K dispozici je omezená klinická zkušenost u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami aspartát aminotransferázy (AST)/alanin aminotransferázy (ALT) více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí. Přípravek Entresto je třeba u těchto pacientů podávat s opatrností a je doporučená polovina zahajovací dávky (viz body 4.4 a 5.2). U pediatrických pacientů s hmotností 40 kg až méně než 50 kg se doporučuje zahajovací dávka 0,8 mg/kg dvakrát denně (podávaná jako granule). Po zahájení léčby má být dávka zvyšována podle doporučené titrace dávky každé 2-4 týdny.

Přípravek Entresto je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou (Child-Pugh klasifikace C) (viz bod 4.3).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Entresto u dětí ve věku mladších než 1 rok nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.
Přípravek Entresto se může podávat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tablety se musí spolknout a zapít sklenicí vody. Dělení nebo drcení tablet se nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání s ACE inhibitory (viz body 4.4 a 4.5). Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem.
- Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze (viz bod 4.4).
- Dědičný nebo idiopatický angioedém (viz bod 4.4).
- Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (viz body 4.4 a 4.5).
- Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza (viz bod 4.2).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

- Kombinace sakubitril/valsartan s ACE inhibitorem je kontraindikována kvůli zvýšenému riziku vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba kombinací sakubitril/valsartan ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

- Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje (viz bod 4.5). Kombinace sakubitril/valsartan s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikovaná u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (viz body 4.3 a 4.5).

- Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným ARB obsahujícím léčivým přípravkem (viz body 4.2 a 4.5).

Hypotenze

Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥100 mmHg u dospělých pacientů nebo ≥5. percentil STK vzhledem k věku pediatrického pacienta. Pacienti s STK pod těmito hodnotami nebyli studováni (viz bod 5.1). U dospělých pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan během klinických studií byly hlášeny případy symptomatické hypotenze (viz bod 4.8), zejména u pacientů ve věku ≥65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (<112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Pokud se objeví hypotenze, doporučuje se přechodná titrace směrem dolů nebo vysazení kombinace sakubitril/valsartan (viz bod 4.2). Má být zvážena úprava dávky diuretik, současně podávaných antihypertenziv a léčba jiných příčin hypotenze (např. hypovolemie).. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení.

Porucha funkce ledvin

Vyšetření pacientů se srdečním selháním má vždy zahrnovat zhodnocení renálních funkcí. Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (odhadovaná GFR <30 ml/min/1,73m^2) je velmi omezená klinická zkušenost a tito pacienti mohou být v největším riziku rozvoje hypotenze (viz bod 4.2). K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění a kombinace sakubitril/valsartan se v těchto případech nedoporučuje.

Zhoršení renálních funkcí

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

Hyperkalemie

Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/l u dospělých pacientů a >5,3 mmol/l u pediatrických pacientů. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout (viz bod 4.8). Doporučuje se sledovat hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů, kteří mají rizikové faktory jako je porucha funkce ledvin, diabetes mellitus nebo hypoaldosteronismus, nebo kteří jsou na dietě s vysokým obsahem draslíku nebo užívají antagonisty mineralokortikoidního receptoru (viz bod 4.2). Pokud se u pacientů objeví klinicky významná hyperkalemie, doporučuje se úprava dávek souběžně podávaných léčivých přípravků nebo přechodná titrace směrem dolů nebo vysazení. Pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/l, je třeba zvážit vysazení.

Angioedém

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

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

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

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

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně valsartanu byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba kombinací sakubitril/valsartan má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Pacienti se stenózou renální arterie

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

Pacienti s funkční klasifikací New York Heart Association (NYHA) IV

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

Natriuretický peptid typu B (BNP)

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Psychiatrické poruchy

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 97 mg/103 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mající za následek kontraindikaci

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

Aliskiren
Současné užívání kombinace sakubitril/valsartan s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (viz bod 4.3). Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje (viz bod 4.4). Kombinace sakubitril/valsartan s aliskirenem je potenciálně spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížení renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání) (viz body 4.3 a 4.4).

Interakce mající za následek nedoporučení současného užívání

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

Interakce vyžadující opatrnost

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

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

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

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2 inhibitorů)
U starších pacientů, pacientů v objemové depleci (včetně pacientů na diuretické léčbě) nebo pacientů s oslabenou funkcí ledvin může současné užívání kombinace sakubitril/valsartan a NSAIDs vést ke zvýšení rizika zhoršení funkce ledvin. Pokud je zahajována nebo měněna léčba u pacientů užívajících kombinaci sakubitril/valsartan, kteří současně užívají NSAIDs, doporučuje se sledovat funkce ledvin (viz bod 4.4).

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

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

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

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

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

Nevýznamné interakce

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

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

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

Kojení

Omezená data ukazují, že sakubitril a jeho aktivní metabolit LBQ657 jsou vylučovány do lidského mateřského mléka ve velmi malých množstvích s odhadovanou relativní kojeneckou dávkou 0,01 % pro sakubitril a 0,46 % pro jeho aktivní metabolit LBQ657, pokud jsou podávány kojícím ženám v dávce 24 mg/26 mg sakubitril/valsartan dvakrát denně. Ve stejných datech byl valsartan pod hranicí detekce. Informace o účincích sakubitrilu/valsartanu na kojené novorozence/děti nejsou dostatečné. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/dětí se přípravek Entresto nedoporučuje u žen, které kojí.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle systému orgánových tříd a dále podle četnosti, nejčastější je uveden na prvním místě, s použitím následující konvence: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí se snižující se závažností.

Tabulka 2 Seznam nežádoucích účinků

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

*Viz popis vybraných nežádoucích účinků.
**Včetně sluchových a zrakových halucinací

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

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

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

Pediatrická populace

Ve studii PANORAMA-HF byla bezpečnost kombinace sakubitril/valsartan hodnocena v randomizované, aktivně kontrolované, 52-týdenní studii u 375 pediatrických pacientů se srdečním selháním (HF) ve věku od 1 měsíce do <18 let ve srovnání s enalaprilem. 215 pacientů, kteří byli zařazeni do dlouhodobé otevřené prodloužené studie (PANORAMA-HF OLE), bylo léčeno po dobu mediánu 2,5 roku, až 4,5 roku. Bezpečnostní profil pozorovaný v obou studiích byl podobný jako u dospělých pacientů. Údaje o bezpečnosti u pacientů ve věku od 1 měsíce do <1 roku byly omezené.

U pediatrických pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky kombinace sakubitril/valsartan byly hodnoceny po podání jednotlivé a mnohočetných dávek zdravým subjektům a pacientům se srdečním selháním a jsou konzistentní se simultánní inhibicí neprilysinu a blokádou RAAS. V 7-denní studii kontrolované valsartanem u pacientů se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) vedlo podávání kombinace sakubitril/valsartan k počátečnímu zvýšení natriurézy, ke zvýšenému cGMP v moči a ke sníženým plazmatickým hladinám mid-regionálního pro-atriálního natriuretického peptidu (MR-proANP) a N-terminálního pro-hormonu mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP) v porovnání s valsartanem. V 21-denní studii u pacientů s HFrEF kombinace sakubitril/valsartan významně zvyšovala ANP a cGMP v moči a cGMP v plazmě a snižoval plazmatický NT-proBNP, aldosteron a endotelin-1 v porovnání s výchozím stavem. Receptor AT1 byl také blokován, což bylo prokázáno zvýšenou plazmatickou aktivitou reninu a plazmatickými koncentracemi reninu. Ve studii PARADIGM-HF snižovala kombinace sakubitril/valsartan plazmatický NT-proBNP a zvyšoval plazmatický BNP a cGMP v moči v porovnání s enalaprilem. Ve studii PANORAMA-HF bylo pozorováno snížení NT-proBNP ve 4. a 12. týdnu u kombinace sakubitril/valsartan (40,2 % a 49,8 %) a u enalaprilu (18,0 % a 44,9 %) ve srovnání s výchozí hodnotou. Hodnoty NT-proBNP po dobu trvání studie dále klesaly se snížením o 65,1 % u kombinace sakubitril/valsartan a o 61,6 % u enalaprilu v 52. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou. BNP není vhodný biomarker srdečního selhání u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan, protože BNP je substrátem neprilysinu (viz bod 4.4). NT-proBNP není substrátem neprilysinu, a proto je vhodnějším biomarkerem.

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

Neprilysin je jeden z mnoha enzymů zapojený do odstranění amyloidu-β (Aβ) z mozku a cerebrospinálního moku (CSF). Podání 194 mg sakubitrilu/206 mg valsartanu jednou denně po dobu dvou týdnů zdravým subjektům bylo spojeno se zvýšením Aβ1-38 v cerebrospinálním moku v porovnání s placebem, nevyskytly se žádné změny v koncentracích Aβ1-40 a 1-42 v cerebrospinálním moku. Klinický význam tohoto nálezu není jasný (viz bod 5.3).

Klinická účinnost a bezpečnost

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

PARADIGM-HF
PARADIGM-HF, pivotní studie fáze 3, byla mezinárodní, randomizovaná, dvojitě-zaslepená studie s 8 442 pacienty, která srovnávala kombinaci sakubitril/valsartan s enalaprilem, oba přípravky byly podávány dospělým pacientům s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II-IV a sníženou ejekční frakcí (ejekční frakce levé komory [LVEF] ≤40 %, upravená později na ≤35 %) k další léčbě srdečního selhání. Primární cíl byl složený z kardiovaskulárního (CV) úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání (HF). Pacienti s STK <100 mmHg, závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) a těžkou poruchou funkce jater byli vyloučeni při screeningu, a proto nebyli prospektivně studováni.

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

U pacientů bylo požadováno ukončení jejich současné léčby ACE inhibitorem nebo ARB a vstup do následné jednoduše-zaslepené run-in periody, během které dostávali léčbu enalaprilem 10 mg dvakrát denně, následovaný jednoduše-zaslepenou léčbou kombinací sakubitril/valsartan 100 mg dvakrát denně, která se zvyšovala na 200 mg dvakrát denně (viz bod 4.8 pro ukončení podávání během této periody). Poté byli randomizováni do dvojitě-zaslepené periody studie, během které dostávali buď kombinaci sakubitril/valsartan 200 mg nebo enalapril 10 mg dvakrát denně [kombinace sakubitril/valsartan (n = 4 209), enalapril (n = 4 233)].

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

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

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

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

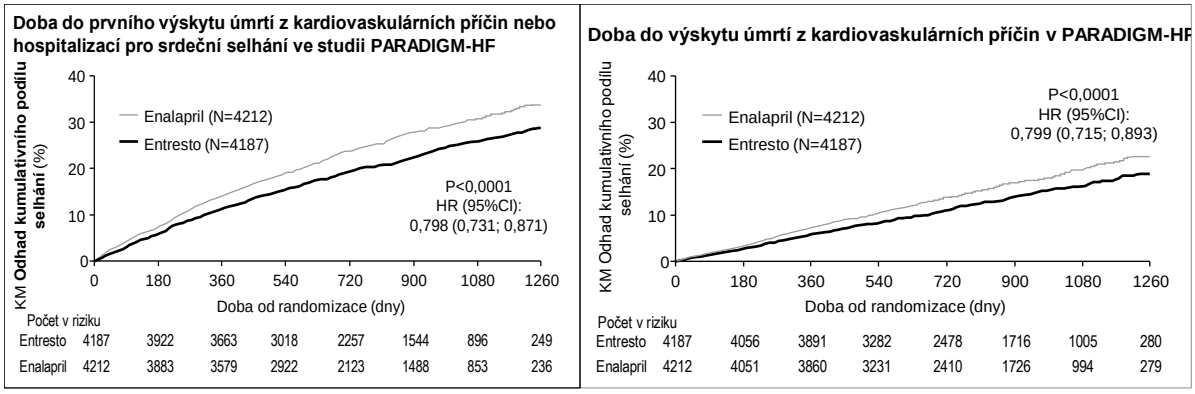
Kombinace sakubitril/valsartan zlepšila přežití s významným snížením celkové mortality o 2,8 % (kombinace sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativní snížení rizika bylo 16 % v porovnání s enalaprilem (viz Tabulka 3).

Tabulka 3 Účinky léčby na primární cílový složený endpoint, jeho složky a celkovou mortalitu přes medián sledování (follow-up) 27 měsíců

	Kombinace sakubitril/valsartan N = 4 187[#] n (%)	**Enalapril N = 4 212[#] n (%)**	**Poměr rizik (95 % CI)**	**Redukce relativního rizika**	**p-hodnota *****
Primární složený cílový parametr úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Jednotlivé složky primárního složeného cílového endpointu					
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
První hospitalizace pro srdeční selhání	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Sekundární cílový parametr					
Celková mortalita	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

*Primární cílový parametr byl definován jako doba do první příhody úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání.
**Úmrtí z kardiovaskulárních příčin zahrnuje všechny pacienty, kteří zemřeli k určitému datu bez ohledu na předchozí hospitalizaci.
***Jednostranná p-hodnota
[#] Úplný analytický soubor

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



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

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

Pediatrická populace

PANORAMA-HF
PANORAMA-HF, studie fáze 3, byla mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie srovnávající kombinaci sakubitril/valsartan s enalaprilem u 375 pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce do <18 let se srdečním selháním v důsledku systémové systolické dysfunkce levé komory (LVEF ≤45 % nebo frakční zkrácení ≤22,5 %). Primárním cílem bylo určit, zda je kombinace sakubitril/valsartan superiorní vůči enalaprilu u pediatrických pacientů se srdečním selháním po dobu trvání léčby 52 týdnů na základě globální klasifikace cílového ukazatele. Globální klasifikace primárního cílového ukazatele byla odvozena seřazením pacientů (od nejhoršího k nejlepšímu výstupu) na základě klinických událostí jako je smrt, zahájení mechanické podpory životních funkcí, zařazení do seznamu pro urgentní transplantaci srdce, zhoršení srdečního selhání, měření funkční kapacity (NYHA/ROSS skóre), a pacientem hlášené příznaky srdečního selhání (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Ze studie byli vyloučeni pacienti s pravou komorou v systémové pozici nebo s jednokomorovým srdcem a pacienti s restriktivní nebo hypertrofickou kardiomyopatií. Cílová udržovací dávka kombinace sakubitril/valsartan byla 2,3 mg/kg dvakrát denně u pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce do <1 roku a 3,1 mg/kg dvakrát denně u pacientů ve věku od 1 roku do <18 let s maximální dávkou 200 mg dvakrát denně. Cílová udržovací dávka enalaprilu byla 0,15 mg/kg dvakrát denně u pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce do <1 roku a 0,2 mg/kg dvakrát denně u pacientů ve věku od 1 roku do <18 let s maximální dávkou 10 mg dvakrát denně.

Ve studii bylo 9 pacientů ve věku 1 měsíc až <1 rok, 61 pacientů bylo ve věku 1 rok až <2 roky, 85 pacientů bylo ve věku 2 roky až <6 let a 220 pacientů bylo ve věku 6 let až <18 let. Při vstupu do studie bylo 15,7 % pacientů s třídou NYHA/ROSS I, 69,3 % bylo s třídou II, 14,4 % bylo s třídou III a 0,5 % bylo s třídou IV. Průměrná LVEF byla 32 %. Nejčastějšími základními příčinami srdečního selhání byly kardiomyopatie (63,5 %). Před účastí ve studii byli pacienti nejčastěji léčeni ACE inhibitory/ARB (93 %), beta-blokátory (70 %), antagonisty aldosteronu (70 %) a diuretiky (84 %).

Šance na úspěch dle Mann-Whitneyova testování globální klasifikace primárního cílového parametru byl 0,907 (95 % CI 0,72; 1,14), numericky ve prospěch kombinace sakubitril/valsartan (viz Tabulka 4). Kombinace sakubitril/valsartan a enalapril prokázaly srovnatelná klinicky relevantní zlepšení v sekundárních cílových parametrech třídy NYHA/ROSS a změně skóre PGIS ve srovnání s výchozí hodnotou. V 52. týdnu byly změny funkční třídy NYHA/ROSS oproti výchozí hodnotě: zlepšení 37,7 % a 34,0 %; beze změny 50,6 % a 56,6 %; zhoršení 11,7 % a 9,4 % u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan a u pacientů léčených enalaprilem, v uvedeném pořadí. Podobně změny skóre PGIS oproti výchozímu stavu byly: zlepšení 35,5 % a 34,8 %; beze změny 48,0 % a 47,5 %; zhoršení 16,5 % a 17,7 % u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan a u pacientů léčených enalaprilem, v uvedeném pořadí. Hodnota NT-proBNP byla podstatně snížena oproti výchozí hodnotě v obou léčebných skupinách. Velikost snížení hodnoty NT-proBNP u nemocných léčených přípravkem Entresto byla podobná jako u dospělých pacientů se srdečním selháním ve studii PARADIGM-HF. Protože kombinace sakubitril/valsartan zlepšila výsledky a snížila hodnotu NT-proBNP ve studii PARADIGM-HF, bylo snížení hodnoty NT-proBNP spojené se symptomatickými a funkčními zlepšeními oproti výchozí hodnotě pozorované u studie PANORAMA-HF považováno za rozumný základ pro vyvození klinických přínosů u pediatrických pacientů se srdečním selháním. Na hodnocení účinnosti kombinace sakubitril/valsartan ve věkové skupině do 1 roku bylo příliš málo pacientů v této věkové skupině.

Tabulka 4 Účinek léčby dle globální klasifikace primárního cílového parametru u studie PANORAMA-HF

	Sakubitril/valsartan n=187	**Enalapril n=188**	**Účinek léčby**
Globální klasifikace primárního cílového parametru	Pravděpodobnost příznivého výsledku (%)*	Pravděpodobnost příznivého výsledku (%)*	Šance (odds) ** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*Pravděpodobnost příznivého výsledku nebo pravděpodobnost dle Mann-Whitneyova testu (MWP) pro danou léčbu byla odhadnuta na základě procenta úspěchu v párovém srovnání skóre globálního pořadí mezi pacienty léčenými kombinací sakubitril/valsartan a pacienty léčenými enalaprilem (každé vyšší skóre se počítá jako jeden úspěch a každé stejné skóre se počítá jako poloviční úspěch).
**Šance (odds) dle Mann Whitneyova testu byly vypočteny jako odhadovaná MWP pro enalapril dělená odhadovanou MWP pro kombinaci sakubitril/valsartan s pravděpodobností <1 ve prospěch kombinace sakubitril/valsartan a >1 ve prospěch enalaprilu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Dospělá populace

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

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

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

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

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

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

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

Sakubitril, LBQ657 a valsartan jsou vylučovány z plazmy s průměrným poločasem eliminace ($T_{½}$) přibližně 1,43 hodin (sakubitril), 11,48 hodin (LBQ657) a 9,90 hodin (valsartan).

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

Zvláštní populace

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

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

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

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika kombinace sakubitril/valsartan byla hodnocena u pediatrických pacientů se srdečním selháním ve věku 1 měsíc až <1 rok a 1 rok až <18 let a ukázala, že farmakokinetický profil kombinace sakubitril/valsartan u pediatrických a dospělých pacientů je podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Fertilita, reprodukce a vývoj

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

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

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

Ostatní preklinické nálezy

Kombinace sakubitril/valsartan
Účinky kombinace sakubitril/valsartan na koncentrace amyloidu-β v mozkomíšním moku a mozkové tkáni byly hodnoceny u mladých makaků (2-4 roky), léčených kombinací sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu/kg/den) po dobu dvou týdnů. V této studii byla clearance amyloidu-β v mozkomíšním moku u makaků redukována, byly zvýšené hladiny Aβ1-40, 1-42 a 1-38 v mozkomíšním moku, nevyskytlo se odpovídající zvýšení hladin amyloidu-β v mozku. Zvýšení Aβ1-40 a 1-42 v mozkomíšním moku nebyla pozorována ve dvoutýdenní studii u lidí – zdravých dobrovolníků (viz bod 5.1). Dodatečně v toxikologické studii u makaků léčených kombinací sakubitril/valsartan v dávkách 146 mg sakubitrilu/154 mg valsartanu/kg/den po dobu 39 týdnů nebyl důkaz přítomnosti amyloidových plaků v mozku. V této studii však nebyl obsah amyloidu měřen kvantitativně.

Sakubitril
U nedospělých potkanů léčených sakubitrilem (postnatální dny 7 až 70) se objevilo snížení vývoje kostní masy a prodloužení kostí odpovídající věku při přibližně 2-násobné AUC a expozici aktivnímu metabolitu sakubitrilu, LBQ657, a to na základě pediatrické klinické dávky kombinace sakubitril/valsartan 3,1 mg/kg dvakrát denně. Mechanismus těchto nálezů u nedospělých potkanů a následně jejich význam pro dětskou populaci není znám. Studie u dospělých potkanů ukázala pouze minimální přechodný inhibiční vliv na kostní minerální densitu, ale ne na žádné jiné parametry týkající se kostního růstu, naznačující žádný relevantní vliv sakubitrilu na kosti u dospělé pacientské populace za normálních podmínek. Ačkoli mírný přechodný zásah sakubitrilu do časné fáze hojení fraktury u dospělých nemůže být vyloučen. Klinické údaje u pediatrických pacientů (studie PANORAMA-HF) neprokázaly, že by kombinace sakubitril/valsartan měl vliv na tělesnou hmotnost, výšku, obvod hlavy a četnost zlomenin. Ve studii nebyla měřena hustota kostí. Dlouhodobé údaje týkající se pediatrických pacientů (PANORAMA-HF OLE) neprokázaly žádné nežádoucí účinky sakubitrilu/valsartanu u (kostního) růstu nebo četnosti zlomenin.

Valsartan
U nedospělých potkanů léčených valsartanem (postnatální dny 7 až 70) vedly dávky tak nízké jako 1 mg/kg/den k trvalým nevratným změnám ledvin sestávajícím z tubulární nefropatie (občas doprovázené tubulární epiteliální nekrózou) a dilatace pánvičky. Tyto změny ledvin reprezentují očekávaný nadsazený farmakologický účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorů typu 1pro angiotenzin II; tyto účinky jsou pozorovány, pokud jsou potkani léčeni během prvních 13 dní života. Tato perioda se shoduje s 36 týdny gestace u člověka, což by mohlo být příležitostně prodlouženo na 44 týdnů po početí u člověka. Funkční renální zrání je u člověka probíhající proces během prvního roku života. V důsledku toho nelze vyloučit klinický význam u pediatrických pacientů mladších 1 roku, zatímco preklinické údaje nenaznačují bezpečnostní riziko u pediatrických pacientů starších než 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulosa
Částečně substituovaná hyprolosa
Krospovidon typ A
Magnesium-stearát
Mastek
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety
Hypromelosa 2910/3
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (4000)
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety
Hypromelosa 2910/3
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (4000)
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety
Hypromelosa 2910/3
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (4000)
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC blistry.

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety

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

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety

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

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety

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

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety

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

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolkách k otevření
Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolkách k otevření

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolkách k otevření

Jedna tobolka obsahuje čtyři granule, což odpovídá 6,1 mg sakubitrilu a 6,4 mg valsartanu (jako sodné soli komplexu sakubitrilu a valsartanu).

Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolkách k otevření

Jedna tobolka obsahuje deset granulí, což odpovídá 15,18 mg sakubitrilu a 16,07 mg valsartanu (jako sodné soli komplexu sakubitrilu a valsartanu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule v tobolkách k otevření (granule v tobolce)

Granule jsou bílé až slabě žluté barvy a jsou kulaté, bikonvexního tvaru a mají přibližně 2 mm v průměru. Jsou dodávány v tvrdé tobolce, která musí být před podáním otevřena.

Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolkách k otevření

Tobolka se skládá z bílého uzávěru označeného červeně „04“ a průhledného těla označeného červeně „NVR“. Na těle i na uzávěru je vytištěna šipka.

Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolkách k otevření

Tobolka se skládá ze žlutého uzávěru označeného červeně „10“ a průhledného těla, označeného červeně „NVR“. Na těle i na uzávěru je vytištěna šipka.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Srdeční selhání u dětí

Přípravek Entresto je indikován k léčbě symptomatického chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory u dětí a dospívajících ve věku jednoho roku nebo starších (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obecná hlediska
Přípravek Entresto nemá být podáván společně s inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorem receptoru angiotenzinu II (ARB). Kvůli potenciálnímu riziku angioedému při současném užívání s ACE inhibitorem nesmí být léčba tímto přípravkem zahájena nejméně 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Valsartan obsažený v přípravku Entresto je biologicky dostupnější než valsartan v jiných tabletových formách na trhu (viz bod 5.2).

Pokud je vynechána dávka, pacient má užít další dávku v pravidelný čas.

Srdeční selhání u dětí
Tabulka 1 uvádí doporučené dávky pro pediatrické pacienty. Doporučená dávka má být užívána perorálně dvakrát denně. Dávka má být zvyšována každé 2-4 týdny na cílovou dávku, kterou pacient toleruje.

Nejnižší doporučená dávka je 6 mg/6 mg. Dávky lze zaokrouhlit nahoru nebo dolů na nejbližší kombinaci plných tobolek 6 mg/6 mg a/nebo 15 mg/16 mg. Při zaokrouhlování dávky nahoru nebo dolů během fáze titrace, je třeba zvážit zajištění postupného zvyšování na cílovou dávku.

U pacientů s tělesnou hmotností více než 40 kg lze použít přípravek Entresto potahované tablety.

Tabulka 1 Doporučená titrace dávky

Tělesná hmotnost pacienta	K podání dvakrát denně			
	Polovina zahajovací dávky*	Zahajovací dávka	Postupná titrační dávka	Cílová dávka
Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností méně než 40 kg	0,8 mg/kg#	1,6 mg/kg#	2,3 mg/kg#	3,1 mg/kg#
Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností minimálně 40 kg, méně než 50 kg	0,8 mg/kg#	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností minimálně 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Polovina zahajovací dávky se doporučuje u pacientů, kteří neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo užívají nízké dávky těchto léčivých přípravků, u pacientů s poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] <60 ml/min/1,73 m^2) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz speciální populace).
#0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg a 3,1 mg/kg označují celkové množství účinných látek kombinace sakubitril a valsartan a mají být podávány ve formě granulí.

U pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo užívají nízké dávky těchto léčivých přípravků, se doporučuje polovina zahajovací dávky. Pro pediatrické pacienty s tělesnou hmotností 40 kg až méně než 50 kg se doporučuje zahajovací dávka 0,8 mg/kg dvakrát denně (podávaná jako granule). Po zahájení léčby má být dávka zvýšena na standardní zahajovací dávku podle doporučené titrace dávky v Tabulce 1 a upravena každé 3-4 týdny.

Například pediatrický pacient s tělesnou hmotností 25 kg, který dosud neužíval ACE inhibitor, má zahájit léčbu polovinou standardní zahajovací dávky, která odpovídá 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dvakrát denně, podávanou ve formě granulí. Po zaokrouhlení na nejbližší počet celých tobolek to odpovídá 2 tobolkám 6 mg/6 mg kombinace sakubitril/valsartan dvakrát denně.

Léčba nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru >5,3 mmol/l nebo se systolickým krevním tlakem (STK) <5. percentil vzhledem k věku pacienta. Pokud se u pacientů vyskytnou problémy se snášenlivostí (STK <5. percentil vzhledem k věku pacienta, symptomatická hypotenze, hyperkalémie, renální dysfunkce), doporučuje se úprava souběžně podávaných léčivých přípravků, dočasná titrace směrem dolů nebo vysazení přípravku Entresto (viz bod 4.4).

Speciální populace

Porucha funkce ledvin
Úprava dávky se nevyžaduje u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m^2).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m^2) má být zvážena polovina zahajovací dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) je k dispozici velmi omezená klinická zkušenost (viz bod 5.1), proto má být přípravek Entresto podáván s opatrností a je doporučená polovina zahajovací dávky. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 40 kg až méně než 50 kg se doporučuje zahajovací dávka 0,8 mg/kg dvakrát denně. Po zahájení léčby má být dávka zvyšována podle doporučené titrace dávky každé 2-4 týdny.

K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění a přípravek Entresto se v těchto případech nedoporučuje.

Porucha funkce jater
Úprava dávky se nevyžaduje při podávání přípravku Entresto pacientům s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace A).

K dispozici je omezená klinická zkušenost u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami aspartát aminotransaminázy (AST)/ alanin aminotransferázy (ALT) více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí. Přípravek Entresto je třeba u těchto pacientů podávat s opatrností a je doporučená polovina zahajovací dávky (viz body 4.4 a 5.2). U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 40 kg až méně než 50 kg se doporučuje zahajovací dávka 0,8 mg/kg dvakrát denně. Po zahájení léčby má být dávka zvyšována podle doporučené titrace dávky každé 2-4 týdny.

Přípravek Entresto je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou (Child-Pugh klasifikace C) (viz bod 4.3).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Entresto u dětí ve věku mladších než 1 rok nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Entresto granule se podává otevřením tobolky a vysypáním obsahu na malé množství měkkého jídla (1 až 2 čajové lžičky). Jídlo obsahující granule musí být okamžitě zkonzumováno. Pacienti mohou dostat buď tobolky 6 mg/6 mg (bílý uzávěr) nebo 15 mg/16 mg (žlutý uzávěr) nebo obojí, aby dosáhli požadovaných dávek (viz bod 6.6). Tobolka se nesmí spolknout. Prázdné obaly musí být po použití zlikvidovány a nesmí být spolknuty.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání s ACE inhibitory (viz body 4.4 a 4.5). Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem.
- Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze (viz bod 4.4).
- Dědičný nebo idiopatický angioedém (viz bod 4.4).
- Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (viz body 4.4 a 4.5).
- Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza (viz bod 4.2).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

- Kombinace sakubitril/valsartan s ACE inhibitorem je kontraindikována kvůli zvýšenému riziku vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba kombinací sakubitril/valsartan ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

- Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje (viz bod 4.5). Kombinace sakubitril/valsartan s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikovaná u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (viz body 4.3 a 4.5).

- Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným ARB obsahujícím léčivým přípravkem (viz body 4.2 a 4.5).

Hypotenze

Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥100 mmHg u dospělých pacientů nebo ≥5. percentil STK vzhledem k věku pediatrického pacienta. Pacienti s STK pod těmito hodnotami nebyli studováni (viz bod 5.1). U dospělých pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan během klinických studií byly hlášeny případy symptomatické hypotenze (viz bod 4.8), zejména u pacientů ve věku ≥65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (<112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Pokud se objeví hypotenze, doporučuje se přechodná titrace směrem dolů nebo vysazení kombinace sakubitril/valsartan (viz bod 4.2). Má být zvážena úprava dávky diuretik, současně podávaných antihypertenziv a léčba jiných příčin hypotenze (např. hypovolemie).. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení.

Porucha funkce ledvin

Vyšetření pacientů se srdečním selháním má vždy zahrnovat zhodnocení renálních funkcí. Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (odhadovaná GFR <30 ml/min/1,73m^2) je velmi omezená klinická zkušenost a tito pacienti mohou být v největším riziku rozvoje hypotenze (viz bod 4.2). K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění a kombinace sakubitril/valsartan se v těchto případech nedoporučuje.

Zhoršení renálních funkcí

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

Hyperkalemie

Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/l u dospělých pacientů a >5,3 mmol/l u pediatrických pacientů. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout (viz bod 4.8). Doporučuje se sledovat hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů, kteří mají rizikové faktory jako je porucha funkce ledvin, diabetes mellitus nebo hypoaldosteronismus, nebo kteří jsou na dietě s vysokým obsahem draslíku nebo užívají antagonisty mineralokortikoidního receptoru (viz bod 4.2). Pokud se u pacientů objeví klinicky významná hyperkalemie, doporučuje se úprava dávek souběžně podávaných léčivých přípravků nebo přechodná titrace směrem dolů nebo vysazení. Pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/l, je třeba zvážit vysazení.

Angioedém

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

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

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

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

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně valsartanu byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba kombinací sakubitril/valsartan má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Pacienti se stenózou renální arterie

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

Pacienti s funkční klasifikací New York Heart Association (NYHA) IV

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

Natriuretický peptid typu B (BNP)

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Psychiatrické poruchy

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

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 97 mg/103 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mající za následek kontraindikaci

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

Aliskiren
Současné užívání kombinace sakubitril/valsartan s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (viz bod 4.3). Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje (viz bod 4.4). Kombinace sakubitril/valsartan s aliskirenem je potenciálně spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížení renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání) (viz body 4.3 a 4.4).

Interakce mající za následek nedoporučení současného užívání

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

Interakce vyžadující opatrnost

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

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

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

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2 inhibitorů)
U starších pacientů, pacientů v objemové depleci (včetně pacientů na diuretické léčbě) nebo pacientů s oslabenou funkcí ledvin může současné užívání kombinace sakubitril/valsartan a NSAIDs vést ke zvýšení rizika zhoršení funkce ledvin. Pokud je zahajována nebo měněna léčba u pacientů užívajících kombinaci sakubitril/valsartan, kteří současně užívají NSAIDs, doporučuje se sledovat funkce ledvin (viz bod 4.4).

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

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

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

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

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

Nevýznamné interakce

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

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

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

Kojení

Omezená data ukazují, že sakubitril a jeho aktivní metabolit LBQ657 jsou vylučovány do lidského mateřského mléka ve velmi malých množstvích s odhadovanou relativní kojeneckou dávkou 0,01 % pro sakubitril a 0,46 % pro jeho aktivní metabolit LBQ657, pokud jsou podávány kojícím ženám v dávce 24 mg/26 mg sakubitril/valsartan dvakrát denně. Ve stejných datech byl valsartan pod hranicí detekce. Informace o účincích sakubitrilu/valsartanu na kojené novorozence/děti nejsou dostatečné. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/dětí se přípravek Entresto nedoporučuje u žen, které kojí.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle systému orgánových tříd a dále podle četnosti, nejčastější je uveden na prvním místě, s použitím následující konvence: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí se snižující se závažností.

Tabulka 2 Seznam nežádoucích účinků

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

*Viz popis vybraných nežádoucích účinků.
**Včetně sluchových a zrakových halucinací

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

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

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

Pediatrická populace

Ve studii PANORAMA-HF byla bezpečnost kombinace sakubitril/valsartan hodnocena v randomizované, aktivně kontrolované, 52-týdenní studii u 375 pediatrických pacientů se srdečním selháním (HF) ve věku od 1 měsíce do <18 let ve srovnání s enalaprilem. 215 pacientů, kteří byli zařazeni do dlouhodobé otevřené prodloužené studie (PANORAMA-HF OLE), bylo léčeno po dobu mediánu 2,5 roku, až 4,5 roku. Bezpečnostní profil pozorovaný v obou studiích byl podobný jako u dospělých pacientů. Údaje o bezpečnosti u pacientů ve věku od 1 měsíce do <1 roku byly omezené.

U pediatrických pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky kombinace sakubitril/valsartan byly hodnoceny po podání jednotlivé a mnohočetných dávek zdravým subjektům a pacientům se srdečním selháním a jsou konzistentní se simultánní inhibicí neprilysinu a blokádou RAAS. V 7-denní studii kontrolované valsartanem u pacientů se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) vedlo podávání kombinace sakubitril/valsartan k počátečnímu zvýšení natriurézy, ke zvýšenému cGMP v moči a ke sníženým plazmatickým hladinám mid-regionálního pro-atriálního natriuretického peptidu (MR-proANP) a N-terminálního pro-hormonu mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP) v porovnání s valsartanem. V 21-denní studii u pacientů s HFrEF kombinace sakubitril/valsartan významně zvyšovala ANP a cGMP v moči a cGMP v plazmě a snižoval plazmatický NT-proBNP, aldosteron a endotelin-1 v porovnání s výchozím stavem. Receptor AT1 byl také blokován, což bylo prokázáno zvýšenou plazmatickou aktivitou reninu a plazmatickými koncentracemi reninu. Ve studii PARADIGM-HF snižovala kombinace sakubitril/valsartan plazmatický NT-proBNP a zvyšoval plazmatický BNP a cGMP v moči v porovnání s enalaprilem. Ve studii PANORAMA-HF bylo pozorováno snížení NT-proBNP ve 4. a 12. týdnu u kombinace sakubitril/valsartan (40,2 % a 49,8 %) a u enalaprilu (18,0 % a 44,9 %) ve srovnání s výchozí hodnotou. Hladiny NT-proBNP po dobu trvání studie dále klesaly se snížením o 65,1 % u kombinace sakubitril/valsartan a 61,6 % u enalaprilu v 52. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou. BNP není vhodný biomarker srdečního selhání u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan, protože BNP je substrátem neprilysinu (viz bod 4.4). NT-proBNP není substrátem neprilysinu, a proto je vhodnějším biomarkerem.

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

Neprilysin je jeden z mnoha enzymů zapojený do odstranění amyloidu-β (Aβ) z mozku a cerebrospinálního moku (CSF). Podání 194 mg sakubitrilu/206 mg valsartanu jednou denně po dobu dvou týdnů zdravým subjektům bylo spojeno se zvýšením Aβ1-38 v cerebrospinálním moku v porovnání s placebem, nevyskytly se žádné změny v koncentracích Aβ1-40 a 1-42 v cerebrospinálním moku. Klinický význam tohoto nálezu není jasný (viz bod 5.3).

Klinická účinnost a bezpečnost

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

PARADIGM-HF
PARADIGM-HF, pivotní studie fáze 3, byla mezinárodní, randomizovaná, dvojitě-zaslepená studie s 8 442 pacienty, která srovnávala kombinaci sakubitril/valsartan s enalaprilem, oba přípravky byly podávány dospělým pacientům s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II-IV a sníženou ejekční frakcí (ejekční frakce levé komory [LVEF] ≤40 %, upravená později na ≤35 %) k další léčbě srdečního selhání. Primární cíl byl složený z kardiovaskulárního (CV) úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání (HF). Pacienti s STK <100 mmHg, závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) a těžkou poruchou funkce jater byli vyloučeni při screeningu, a proto nebyli prospektivně studováni.

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

U pacientů bylo požadováno ukončení jejich současné léčby ACE inhibitorem nebo ARB a vstup do následné jednoduše-zaslepené run-in periody, během které dostávali léčbu enalaprilem 10 mg dvakrát denně, následovaný jednoduše-zaslepenou léčbou kombinací sakubitril/valsartan 100 mg dvakrát denně, která se zvyšovala na 200 mg dvakrát denně (viz bod 4.8 pro ukončení podávání během této periody). Poté byli randomizováni do dvojitě-zaslepené periody studie, během které dostávali buď kombinaci sakubitril/valsartan 200 mg nebo enalapril 10 mg dvakrát denně [kombinace sakubitril/valsartan (n = 4 209), enalapril (n = 4 233)].

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

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

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

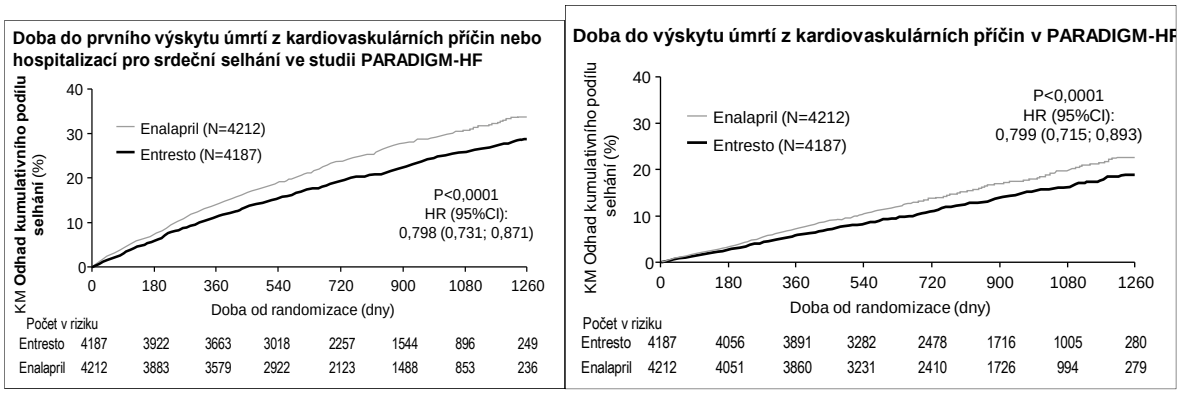
Toto snížení rizika bylo konzistentně pozorováno napříč podskupinami včetně: pohlaví, věku, rasy, geografické polohy, třídy NYHA (II/III), ejekční frakce, funkce ledvin, diabetu nebo hypertenze v anamnéze, předchozí léčby srdečního selhání a fibrilace síní.Kombinace sakubitril/valsartan zlepšila přežití s významným snížením celkové mortality o 2,8 % (kombinace sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativní snížení rizika bylo 16 % v porovnání s enalaprilem (viz Tabulka 3).

Tabulka 3 Účinky léčby na primární cílový složený endpoint, jeho složky a celkovou mortalitu přes medián sledování (follow-up) 27 měsíců

	Kombinace sakubitril/valsartan N = 4 187# n (%)	**Enalapril N = 4 212# n (%)**	**Poměr rizik (95 % CI)**	**Redukce relativního rizika**	**p-hodnota *****
Primární složený cílový parametr úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Jednotlivé složky primárního složeného cílového endpointu					
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
První hospitalizace pro srdeční selhání	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Sekundární cílový parametr					
Celková mortalita	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

*Primární cílový parametr byl definován jako doba do první příhody úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání.
**Úmrtí z kardiovaskulárních příčin zahrnuje všechny pacienty, kteří zemřeli k určitému datu bez ohledu na předchozí hospitalizaci.
***Jednostranná p-hodnota
Úplný analytický soubor

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



TITRATION

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

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

Pediatrická populace

PANORAMA-HF
PANORAMA-HF, studie fáze 3, byla mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie srovnávající kombinaci sakubitril/valsartan s enalaprilem u 375 pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce do <18 let se srdečním selháním v důsledku systémové systolické dysfunkce levé komory (LVEF ≤ 45 % nebo frakční zkrácení ≤22,5 %). Primárním cílem bylo určit, zda je kombinace sakubitril/valsartan superiorní vůči enalaprilu u pediatrických pacientů se srdečním selháním po dobu trvání léčby 52 týdnů na základě globální klasifikace cílového ukazatele. Globální klasifikace primárního cílového ukazatele byla odvozena seřazením pacientů (od nejhoršího k nejlepšímu výstupu) na základě klinických událostí jako je smrt, zahájení mechanické podpory životních funkcí, zařazení do seznamu pro urgentní transplantaci srdce, zhoršení srdečního selhání, měření funkční kapacity (NYHA/ROSS skóre), a pacientem hlášené příznaky srdečního selhání (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Ze studie byli vyloučeni pacienti s pravou komorou v systémové pozici nebo s jednokomorovým srdcem a pacienti s restriktivní nebo hypertrofickou kardiomyopatií. Cílová udržovací dávka kombinace sakubitril/valsartan byla 2,3 mg/kg dvakrát denně u pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce do <1 roku a 3,1 mg/kg dvakrát denně u pacientů ve věku od 1 roku do <18 let s maximální dávkou 200 mg dvakrát denně. Cílová udržovací dávka enalaprilu byla 0,15 mg/kg dvakrát denně u pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce do <1 roku a 0,2 mg/kg dvakrát denně u pacientů ve věku od 1 roku do <18 let s maximální dávkou 10 mg dvakrát denně.

Ve studii bylo 9 pacientů ve věku 1 měsíc až <1 rok, 61 pacientů bylo ve věku 1 rok až <2 roky, 85 pacientů bylo ve věku 2 roky až <6 let a 220 pacientů bylo ve věku 6 let až <18 let. Při vstupu do studie bylo 15,7 % pacientů s třídou NYHA/ROSS I, 69,3 % bylo s třídou II, 14,4 % bylo s třídou III a 0,5 % bylo s třídou IV. Průměrná LVEF byla 32 %. Nejčastějšími základními příčinami srdečního selhání byly kardiomyopatie (63,5 %). Před účastí ve studii byli pacienti nejčastěji léčeni ACE inhibitory/ARB (93 %), beta-blokátory (70 %), antagonisty aldosteronu (70 %) a diuretiky (84 %).

Šance na úspěch dle Mann-Whitneyova testování globální klasifikace primárního cílového parametru byl 0,907 (95 % CI 0,72; 1,14), numericky ve prospěch kombinace sakubitril/valsartan (viz Tabulka 4). Kombinace sakubitril/valsartan a enalapril prokázaly srovnatelná klinicky relevantní zlepšení v sekundárních cílových parametrech třídy NYHA/ROSS a změně skóre PGIS ve srovnání s výchozí hodnotou. V 52. týdnu byly změny funkční třídy NYHA/ROSS oproti výchozí hodnotě: zlepšení 37,7 % a 34,0 %; beze změny 50,6 % a 56,6 %; zhoršení 11,7 % a 9,4 % u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan a u pacientů léčených enalaprilem, v uvedeném pořadí. Podobně změny skóre PGIS oproti výchozímu stavu byly: zlepšení 35,5 % a 34,8 %; beze změny 48,0 % a 47,5 %; zhoršení 16,5 % a 17,7 % u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan a u pacientů léčených enalaprilem, v uvedeném pořadí. Hodnota NT-proBNP byla podstatně snížena oproti výchozí hodnotě v obou léčebných skupinách. Velikost snížení hodnoty NT-proBNP u nemocných léčených přípravkem Entresto byla podobná jako u dospělých pacientů se srdečním selháním ve studii PARADIGM-HF. Protože kombinace sakubitril/valsartan zlepšila výsledky a snížila hodnotu NT-proBNP ve studii PARADIGM-HF, bylo snížení hodnoty NT-proBNP spojené se symptomatickými a funkčními zlepšeními oproti výchozí hodnotě pozorované u studie PANORAMA-HF považováno za rozumný základ pro vyvození klinických přínosů u pediatrických pacientů se srdečním selháním. Na hodnocení účinnosti kombinace sakubitril/valsartan ve věkové skupině do 1 roku bylo příliš málo pacientů v této věkové skupině.

Tabulka 4 Účinek léčby dle globální klasifikace primárního cílového parametru u studie PANORAMA-HF

	Sakubitril/valsartan n=187	**Enalapril n=188**	**Účinek léčby**
Globální klasifikace primárního cílového parametru	Pravděpodobnost příznivého výsledku (%)*	Pravděpodobnost příznivého výsledku (%)*	Šance (odds)** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*Pravděpodobnost příznivého výsledku nebo pravděpodobnost dle Mann-Whitneyova testu (MWP) pro danou léčbu byla odhadnuta na základě procenta úspěchu v párovém srovnání skóre globálního pořadí mezi pacienty léčenými kombinací sakubitril/valsartan a pacienty léčenými enalaprilem (každé vyšší skóre se počítá jako jeden úspěch a každé stejné skóre se počítá jako poloviční úspěch).
**Šance (odds) dle Mann Whitneyova testu byly vypočteny jako odhadovaná MWP pro enalapril dělená odhadovanou MWP pro kombinaci sakubitril/valsartan s pravděpodobností <1 ve prospěch kombinace sakubitril/valsartan a >1 ve prospěch enalaprilu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika kombinace sakubitril/valsartan byla hodnocena u pediatrických pacientů se srdečním selháním ve věku 1 měsíc až <1 rok a 1 rok až <18 let a ukázala, že farmakokinetický profil kombinace sakubitril/valsartan u pediatrických a dospělých pacientů je podobný.

Dospělá populace

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

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

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

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

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

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

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

Sakubitril, LBQ657 a valsartan jsou vylučovány z plazmy s průměrným poločasem eliminace ($T_{½}$) přibližně 1,43 hodin (sakubitril), 11,48 hodin (LBQ657) a 9,90 hodin (valsartan).

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

Zvláštní populace

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Fertilita, reprodukce a vývoj

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

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

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

Ostatní preklinické nálezy

Kombinace sakubitril/valsartan
Účinky kombinace sakubitril/valsartan na koncentrace amyloidu-β v mozkomíšním moku a mozkové tkáni byly hodnoceny u mladých makaků (2-4 roky), léčených kombinací sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu/kg/den) po dobu dvou týdnů. V této studii byla clearance amyloidu-β v mozkomíšním moku u makaků redukována, byly zvýšené hladiny Aβ1-40, 1-42 a 1-38 v mozkomíšním moku, nevyskytlo se odpovídající zvýšení hladin amyloidu-β v mozku. Zvýšení Aβ1-40 a 1-42 v mozkomíšním moku nebyla pozorována ve dvoutýdenní studii u lidí – zdravých dobrovolníků (viz bod 5.1). Dodatečně v toxikologické studii u makaků léčených kombinací sakubitril/valsartan v dávkách 146 mg sakubitrilu/154 mg valsartanu/kg/den po dobu 39 týdnů nebyl důkaz přítomnosti amyloidových plaků v mozku. V této studii však nebyl obsah amyloidu měřen kvantitativně.

Sakubitril
U nedospělých potkanů léčených sakubitrilem (postnatální dny 7 až 70) se objevilo snížení vývoje kostní masy a prodloužení kostí odpovídající věku při přibližně 2-násobné AUC a expozici aktivnímu metabolitu sakubitrilu, LBQ657, a to na základě pediatrické klinické dávky kombinace sakubitril/valsartan 3,1 mg/kg dvakrát denně. Mechanismus těchto nálezů u nedospělých potkanů a následně jejich význam pro dětskou populaci není znám. Studie u dospělých potkanů ukázala pouze minimální přechodný inhibiční vliv na kostní minerální densitu, ale ne na žádné jiné parametry týkající se kostního růstu, naznačující žádný relevantní vliv sakubitrilu na kosti u dospělé pacientské populace za normálních podmínek. Ačkoli mírný přechodný zásah sakubitrilu do časné fáze hojení fraktury u dospělých nemůže být vyloučen. Klinické údaje u pediatrických pacientů (studie PANORAMA-HF) neprokázaly, že by kombinace sakubitril/valsartan měla vliv na tělesnou hmotnost, výšku, obvod hlavy a četnost zlomenin. Ve studii nebyla měřena hustota kostí. Dlouhodobé údaje týkající se pediatrických pacientů (PANORAMA-HF OLE) neprokázaly žádné nežádoucí účinky sakubitrilu/valsartanu u (kostního) růstu nebo četnosti zlomenin.

Valsartan
U nedospělých potkanů léčených valsartanem (postnatální dny 7 až 70) vedly dávky tak nízké jako 1 mg/kg/den k trvalým nevratným změnám ledvin sestávajícím z tubulární nefropatie (občas doprovázené tubulární epiteliální nekrózou) a dilatace pánvičky. Tyto změny ledvin reprezentují očekávaný nadsazený farmakologický účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorů typu 1pro angiotenzin II; tyto účinky jsou pozorovány, pokud jsou potkani léčeni během prvních 13 dní života. Tato perioda se shoduje s 36 týdny gestace u člověka, což by mohlo být příležitostně prodlouženo na 44 týdnů po početí u člověka. Funkční renální zrání je u člověka probíhající proces během prvního roku života. V důsledku toho nelze vyloučit klinický význam u pediatrických pacientů mladších 1 roku, zatímco preklinické údaje nenaznačují bezpečnostní riziko u pediatrických pacientů starších než 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro granule

Mikrokrystalická celulosa
Hydroxypropylcelulóza
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mastek

Potah granule

Kopolymer bazického butylovaného methakrylátu
Mastek
Kyselina stearová
Laurylsulfát sodný

Komponent obalu tobolky

Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolkách k otevření
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)

Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolkách k otevření
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Oxid železitý, žlutý (E172)

Tiskařská barva

Šelak
Propylenglykol
Oxid železitý, červený (E172)
Roztok amoniaku (koncentrovaný)
Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC blistry

Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolkách k otevření

Velikost balení: 60 tobolek

Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolkách k otevření

Velikost balení: 60 tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

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

Použití u pediatrické populace

Pacienti a ošetřovatelé musí být poučeni, aby tobolku(y) otevírali opatrně, aby nedošlo k vysypání nebo rozptýlení obsahu tobolky do vzduchu. Doporučuje se držet tobolku svisle s barevným uzávěrem nahoře a vytáhnout uzávěr z těla tobolky.

Obsah tobolky se musí nasypat na 1 až 2 čajové lžičky měkkého jídla v malé nádobě.

Jídlo obsahující granule je nutné okamžitě zkonzumovat.

Prázdné obaly tobolek musí být okamžitě zlikvidovány.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolkách k otevření

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolkách k otevření

EU/1/15/1058/024

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Potahované tablety
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Granule v tobolkách k otevření
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 Norimberk
Německo

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 24 mg/26 mg tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety, zkrácená forma je akceptována, je-li to z technických důvodů vyžadováno

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 24 mg/26 mg tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/017 196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety, zkrácená forma je akceptována, je-li to z technických důvodů vyžadováno

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROSTŘEDNÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 24 mg/26 mg tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/017 196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety, zkrácená forma je akceptována, je-li to z technických důvodů vyžadováno

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 24 mg/26 mg tablety
sakubitril/valsartan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 49 mg/51 mg tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety, zkrácená forma je akceptována, je-li to z technických důvodů vyžadováno

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 49 mg/51 mg tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/004	168 potahovaných tablet (3 balení po 56)
EU/1/15/1058/013	196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety, zkrácená forma je akceptována, je-li to z technických důvodů vyžadováno

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROSTŘEDNÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 49 mg/51 mg tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/004	168 potahovaných tablet (3 balení po 56)
EU/1/15/1058/013	196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety, zkrácená forma je akceptována, je-li to z technických důvodů vyžadováno

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 49 mg/51 mg tablety
sakubitril/valsartan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 97 mg/103 mg tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety, zkrácená forma je akceptována, je-li to z technických důvodů vyžadováno

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 97 mg/103 mg tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/007	168 potahovaných tablet (3 balení po 56)
EU/1/15/1058/016	196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety, zkrácená forma je akceptována, je-li to z technických důvodů vyžadováno

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROSTŘEDNÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 97 mg/103 mg tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/007	168 potahovaných tablet (3 balení po 56)
EU/1/15/1058/016	196 potahovaných tablet (7 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety, zkrácená forma je akceptována, je-li to z technických důvodů vyžadováno

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 97 mg/103 mg tablety
sakubitril/valsartan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolkách k otevření
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 4 granule, což odpovídá 6,1 mg sakubitrilu a 6,4 mg valsartanu (jako sodné soli komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v tobolkách k otevření

60 tobolek obsahujících 4 granule

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Otevřete tobolku a nasypte granule na jídlo.
Tobolky nepolykejte.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/023 60 tobolek obsahujících 4 granule

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 6 mg/6 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolce
sakubitril/valsartan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Tobolky nepolykejte.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolkách k otevření
sakubitril/valsartan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 10 granulí, což odpovídá 15,18 mg sakubitrilu a 16,07 mg valsartanu (jako sodné soli komplexu sakubitrilu a valsartanu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v tobolkách k otevření

60 tobolek obsahujících 10 granulí

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Otevřete tobolku a nasypte granule na jídlo.
Tobolky nepolykejte.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1058/024 60 tobolek obsahujících 10 granulí

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Entresto 15 mg/16 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolce
sakubitril/valsartan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Tobolky nepolykejte.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Entresto a k čemu se používá

Entresto je lék určený k léčbě onemocnění srdce a obsahující inhibitor angiotenzinového receptoru a neprilysinu. Dodává dvě léčivé látky, sakubitril a valsartan.

Entresto se používá k léčbě dlouhodobého typu srdečního selhání u dospělých, dětí a dospívajících (jeden rok a starších).

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Entresto užívat

Neužívejte Entresto
- jestliže jste alergický(á) na sakubitril, valsartan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud užíváte jiný typ léku zvaný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitor) (například enalapril, lisinopril nebo ramipril), který se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečního selhání. Pokud jste užil(a) ACE inhibitor, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky, než začnete užívat přípravek Entresto (viz „Další léčivé přípravky a Entresto“).
- pokud se u Vás v minulosti objevila reakce zvaná angioedém (rychlý otok kůže v oblastech jako je obličej, hrdlo, paže a nohy, který může být život ohrožující, pokud otok hrdla blokuje dýchací cesty), když jste užil(a) ACE inhibitor nebo blokátor receptoru angiotenzinu (ARB) (jako je valsartan, telmisartan nebo irbesartan).
- jestliže máte v anamnéze angioedém, který je dědičný nebo jehož příčina není známa (idiopatický).
- pokud máte cukrovku nebo trpíte poruchou funkce ledvin a jste v současné době léčeni lékem, který snižuje krevní tlak obsahujícím aliskiren (viz „Další léčivé přípravky a Entresto“).

- pokud trpíte závažným onemocněním jater.
- pokud jste těhotná více než 3 měsíce (viz „Těhotenství a kojení“).

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

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

- pokud jste v současné době léčen(a) blokátorem receptoru angiotenzinu (ARB) nebo aliskirenem (viz „Neužívejte Entresto“).
- pokud se u Vás někdy v minulosti objevil angioedém (viz „Neužívejte Entresto“ a bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže se u Vás po užití přípravku Entresto objeví bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení nebo průjem. Váš lékař rozhodne o další léčbě. Nepřestávejte užívat přípravek Entresto bez porady s lékařem.
- pokud máte nízký krevní tlak nebo užíváte jiné léčivé přípravky, které snižují krevní tlak (například lék, který zvyšuje tvorbu moči (diuretikum)) nebo trpíte zvracením nebo průjmem, zvláště pokud je Vám 65 let a více nebo pokud máte onemocnění ledvin a nízký krevní tlak.
- pokud máte onemocnění ledvin.
- pokud trpíte dehydratací.
- pokud máte zúženou ledvinnou tepnu.
- pokud máte onemocnění jater.
- pokud se u vás při užívání přípravku Entresto objeví halucinace, paranoia nebo změny spánkového vzorce.
- pokud máte hyperkalemii (vysoké hladiny draslíku v krvi).
- jestliže trpíte srdečním selháním klasifikovaným jako třída IV dle NYHA (nemůžete vykonávat žádnou fyzickou aktivitu bez nepohodlí a můžete mít příznaky i v klidu).

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

Váš lékař může během léčby přípravkem Entresto v pravidelných intervalech kontrolovat množství draslíku a sodíku ve Vaší krvi. Kromě toho může lékař kontrolovat Váš krevní tlak na začátku léčby a při zvyšování dávek.

Děti a dospívající
Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším než 1 rok, protože nebyl studován u této věkové skupiny. Dětem od jednoho roku a starším a s tělesnou hmotností méně než 40 kg bude tento lék podáván ve formě granulí (místo tablet).

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

- ACE inhibitory. Neužívejte přípravek Entresto s ACE inhibitory. Pokud jste užil(a) ACE inhibitor, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru předtím, než začnete užívat přípravek Entresto (viz „Neužívejte Entresto“). Pokud přestanete užívat přípravek Entresto, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky přípravku Entresto předtím, než začnete užívat ACE inhibitor.
- jiné léky užívané k léčbě srdečního selhání nebo ke snížení krevního tlaku, jako jsou blokátory receptoru angiotenzinu nebo aliskiren (viz „Neužívejte Entresto“).
- některé léky známé jako statiny, které se užívají ke snížení vysokých hladin cholesterolu (například atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil nebo avanafil, což jsou léky užívané k léčbě poruch erekce nebo plicní hypertenze.

- léky, které zvyšují množství draslíku v krvi. Tyto zahrnují doplňky draslíku, náhrady solí obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.
- léky proti bolesti zvané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) nebo selektivní inhibitory cyklooxygenázy-2 (Cox-2 inhibitory). Když zahajujete nebo upravujete léčbu a užíváte některý z těchto léků, Váš lékař může chtít překontrolovat funkci Vašich ledvin (viz „Upozornění a opatření“).
- lithium, lék užívaný k léčbě některých typů psychiatrických onemocnění.
- furosemid, lék patřící k typům léčiv známých jako diuretika (léky na odvodnění), které se užívají k produkci zvýšeného množství moči.
- nitroglycerin, lék užívaný k léčbě anginy pectoris.
- některé typy antibiotik (ze skupiny rifamycinu), cyklosporin (používaný v prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů) nebo antivirotika jako je ritonavir (užívaný k léčbě HIV/AIDS).
- metformin, lék užívaný k léčbě diabetu.

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

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

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

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

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Předtím, než budete řídit automobil, používat nástroje nebo obsluhovat stroje, nebo provádět aktivity, které vyžadují pozornost, ujistěte se, že víte, jak Vás přípravek Entresto ovlivňuje. Pokud při užívání tohoto léku trpíte závratí nebo velkou únavou, neřiďte motorové vozidlo, nejezděte na kole ani nepracujte se žádnými nástroji nebo neobsluhujte stroje.

Přípravek Entresto obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 97 mg/103 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Entresto užívá

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

Dospělí
Obvykle začnete užívat tabletu 24 mg/26 mg nebo 49 mg/51 mg dvakrát denně (jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer). Váš lékař rozhodne o přesné zahajovací dávce na základě léků, které jste užíval(a) předtím a na základě Vašeho krevního tlaku. Váš lékař poté dávku upraví každé 2-4 týdny na pro Vás nejoptimálnější dávku v závislosti na tom, jak odpovídáte na léčbu.

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

Děti a dospívající (jeden rok a starší)
Váš lékař (nebo lékař Vašeho dítěte) rozhodne o zahajovací dávce na základě tělesné hmotnosti a dalších faktorů, včetně dříve užívaných léků. Lékař bude upravovat dávku každé 2-4 týdny, dokud nebude nalezena nejlepší dávka.

Přípravek Entresto se má podávat dvakrát denně (jedna tableta ráno a jedna tableta večer).

Přípravek Entresto potahované tablety nejsou určeny pro děti s tělesnou hmotností méně než 40 kg. Pro tyto pacienty je k dispozici přípravek Entresto granule.

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

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

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

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Entresto
Ukončení léčby přípravkem Entresto může způsobit zhoršení Vašeho zdravotního stavu. Nepřestávejte užívat tento lék, dokud Vám to nesdělí Váš lékař.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

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

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)
- nízký krevní tlak, který může způsobit příznaky jako závratě a točení hlavy (hypotenze)
- vysoká hladina draslíku v krvi patrná z krevního testu (hyperkalemie)
- snížená funkce ledvin (porucha funkce ledvin)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)
- kašel
- závrať
- průjem
- nízká hladina červených krvinek patrná z krevního testu (anémie)
- únava
- (akutní) neschopnost ledvin správně fungovat (selhání ledvin)
- nízká hladina draslíku v krvi patrná z krevního testu (hypokalemie)
- bolest hlavy
- mdloba (synkopa)
- slabost (astenie)
- pocit na zvracení (nauzea)
- nízký krevní tlak (závrať, omámení) při změně polohy těla ze sedu nebo lehu do stoje
- zánět žaludku (bolest žaludku, nevolnost)
- pocit motání se (vertigo)
- nízká hladina cukru v krvi patrná z krevního testu (hypoglykemie)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)
- alergická reakce s vyrážkou a svěděním (hypersensitivita)
- závrať při změně polohy ze sedu do stoje (posturální závratě)
- nízká hladina sodíku v krvi patrná z krevního testu (hyponatremie)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)
- vidět, slyšet nebo cítit věci, které neexistují (halucinace)
- změny spánkového vzorce (poruchy spánku)

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)
- paranoia
- intestinální angioedém: otok střeva s určitými příznaky, například bolestí břicha, pocitem na zvracení, zvracením a průjmem

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
- náhlé mimovolní svalové záškuby (myoklonus)

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

5. Jak přípravek Entresto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že balení je poškozené nebo vykazuje známky manipulace.
Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Entresto obsahuje

- Léčivými látkami jsou sakubitril a valsartan.
  - Jedna 24 mg/26 mg potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).
  - Jedna 49 mg/51 mg potahovaná tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).
  - Jedna 97 mg/103 mg potahovaná tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu).
- Dalšími složkami jádra tablety jsou mikrokrystalická celulosa, částečně substituovaná hyprolosa, krospovidon typ A, magnesium-stearát, mastek a koloidní bezvodý oxid křemičitý (viz konec kapitoly 2 pod „Přípravek Entresto obsahuje sodík“).
- Potahy 24 mg/26 mg a 97 mg/103 mg tablety obsahují hypromelosu 2910/3, oxid titaničitý (E171), makrogol (4000), mastek, červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).
- Potah 49 mg/51 mg tablety obsahuje hypromelosu 2910/3, oxid titaničitý (E171), makrogol (4000), mastek, červený oxid železitý (E172) a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Entresto vypadá a co obsahuje toto balení

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety jsou nafialovělé oválné tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „LZ“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 13,1 mm x 5,2 mm.
Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety jsou světle žluté oválné tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L1“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 13,1 mm x 5,2 mm.
Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety jsou světle růžové oválné tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L11“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 15,1 mm x 6,0 mm.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

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

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu

Příbalová informace: informace pro uživatele

Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolkách k otevření
Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolkách k otevření
sakubitril/valsartan

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete (nebo Vaše dítě) tento přípravek užívat, protože obsahuje důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám (nebo Vašemu dítěti). Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás (nebo Vašeho dítěte) vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Entresto a k čemu se používá

Entresto je lék určený k léčbě onemocnění srdce a obsahující inhibitor angiotenzinového receptoru a neprilysinu. Dodává dvě léčivé látky, sakubitril a valsartan.

Entresto se používá k léčbě dlouhodobého typu srdečního selhání u dětí a dospívajících (jeden rok a starších).

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete (nebo Vaše dítě) Entresto užívat

Neužívejte Entresto
- jestliže jste (nebo Vaše dítě) alergický(á) na sakubitril, valsartan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud užíváte (nebo Vaše dítě) jiný typ léku zvaný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitor) (například enalapril, lisinopril nebo ramipril), který se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečního selhání. Pokud jste užil(a) ACE inhibitor, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky, než začnete užívat přípravek Entresto (viz „Další léčivé přípravky a Entresto“).
- pokud se u Vás (nebo Vašeho dítěte) v minulosti objevila reakce zvaná angioedém (rychlý otok kůže v oblastech jako je obličej, hrdlo, paže a nohy, který může být život ohrožující, pokud otok hrdla blokuje dýchací cesty), když jste užil(a) ACE inhibitor nebo blokátor receptoru angiotenzinu (ARB) (jako je valsartan, telmisartan nebo irbesartan).
- jestliže máte (nebo Vaše dítě) v anamnéze angioedém, který je dědičný nebo jehož příčina není známa (idiopatický).

- pokud máte (nebo Vaše dítě) cukrovku nebo trpíte poruchou funkce ledvin a jste v současné době léčeni lékem, který snižuje krevní tlak obsahujícím aliskiren (viz „Další léčivé přípravky a Entresto“).
- pokud trpíte (nebo Vaše dítě) závažným onemocněním jater.
- pokud jste (nebo Vaše dítě) těhotná více než 3 měsíce (viz „Těhotenství a kojení“).

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

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

- pokud jste (nebo Vaše dítě) v současné době léčen(a) blokátorem receptoru angiotenzinu (ARB) nebo aliskirenem (viz „Neužívejte Entresto“).
- pokud se u Vás (nebo u Vašeho dítěte) někdy v minulosti objevil angioedém (viz „Neužívejte Entresto“ a bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže se u Vás po užití přípravku Entresto objeví bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení nebo průjem. Váš lékař rozhodne o další léčbě. Nepřestávejte užívat přípravek Entresto bez porady s lékařem.
- pokud máte (nebo Vaše dítě) nízký krevní tlak nebo užíváte jiné léčivé přípravky, které snižují krevní tlak (například lék, který zvyšuje tvorbu moči (diuretikum)) nebo trpíte zvracením nebo průjmem, zvláště pokud je Vám 65 let a více nebo pokud máte onemocnění ledvin a nízký krevní tlak.
- pokud máte (nebo Vaše dítě) onemocnění ledvin.
- pokud trpíte (nebo Vaše dítě) dehydratací.
- pokud máte (nebo Vaše dítě) zúženou ledvinnou tepnu.
- pokud máte (nebo Vaše dítě) onemocnění jater.
- pokud se u vás (nebo u Vašeho dítěte) při užívání přípravku Entresto objeví halucinace, paranoia nebo změny spánkového vzorce.
- pokud máte (nebo Vaše dítě) hyperkalemii (vysoké hladiny draslíku v krvi).
- jestliže trpíte (nebo Vaše dítě) srdečním selháním klasifikovaným jako třída IV dle NYHA (nemůžete vykonávat žádnou fyzickou aktivitu bez nepohodlí a můžete mít příznaky i v klidu).

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

Váš lékař může během léčby přípravkem Entresto v pravidelných intervalech kontrolovat množství draslíku a sodíku ve Vaší krvi. Kromě toho může lékař kontrolovat Váš krevní tlak na začátku léčby a při zvyšování dávek.

Děti (mladší než jeden rok)
Použití u dětí mladších jednoho roku se nedoporučuje. S použitím u dětí v této věkové skupině jsou omezené zkušenosti. Pro děti s tělesnou hmotností více než 40 kg, je k dispozici přípravek Entresto potahované tablety.

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

- ACE inhibitory. Neužívejte přípravek Entresto s ACE inhibitory. Pokud jste užil(a) ACE inhibitor, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru předtím, než začnete užívat přípravek Entresto (viz „Neužívejte Entresto“). Pokud přestanete užívat přípravek Entresto, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky přípravku Entresto předtím, než začnete užívat ACE inhibitor.
- jiné léky užívané k léčbě srdečního selhání nebo ke snížení krevního tlaku, jako jsou blokátory receptoru angiotenzinu nebo aliskiren (viz „Neužívejte Entresto“).

- některé léky známé jako statiny, které se užívají ke snížení vysokých hladin cholesterolu (například atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil nebo avanafil, což jsou léky užívané k léčbě poruch erekce nebo plicní hypertenze.
- léky, které zvyšují množství draslíku v krvi. Tyto zahrnují doplňky draslíku, náhrady solí obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.
- léky proti bolesti zvané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) nebo selektivní inhibitory cyklooxygenázy-2 (Cox-2 inhibitory). Když zahajujete nebo upravujete léčbu a užíváte některý z těchto léků, Váš lékař může chtít překontrolovat funkci Vašich ledvin (viz „Upozornění a opatření“).
- lithium, lék užívaný k léčbě některých typů psychiatrických onemocnění.
- furosemid, lék patřící k typům léčiv známých jako diuretika (léky na odvodnění), které se užívají k produkci zvýšeného množství moči.
- nitroglycerin, lék užívaný k léčbě anginy pectoris.
- některé typy antibiotik (ze skupiny rifamycinu), cyklosporin (používaný v prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů) nebo antivirotika jako je ritonavir (užívaný k léčbě HIV/AIDS).
- metformin, lék užívaný k léčbě diabetu.

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

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

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

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

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Předtím, než budete řídit automobil, používat nástroje nebo obsluhovat stroje, nebo provádět aktivity, které vyžadují pozornost, ujistěte se, že víte, jak Vás přípravek Entresto ovlivňuje. Pokud při užívání tohoto léku trpíte závratí nebo velkou únavou, neřiďte motorové vozidlo, nejezděte na kole ani nepracujte se žádnými nástroji nebo neobsluhujte stroje.

Přípravek Entresto obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 97 mg/103 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Entresto užívá

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

Váš lékař (nebo lékař Vašeho dítěte) rozhodne o zahajovací dávce na základě tělesné hmotnosti a dalších faktorů, včetně dříve užívaných léků. Lékař bude upravovat dávku každé 2-4 týdny, dokud nebude nalezena nejlepší dávka.

Přípravek Entresto se má podávat dvakrát denně (jednou ráno a jednou večer).

Podívejte se na návod k použití, jak připravit a užívat přípravek Entresto granule.

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

Jestliže jste užil(a) více přípravku Entresto, než jste měl(a)
Pokud jste (nebo Vaše dítě) náhodně užil(a) příliš mnoho granulí přípravku Entresto nebo pokud někdo jiný užil Vaše granule, ihned kontaktujte svého lékaře. Pokud pocítíte (nebo Vaše dítě) silnou závrať a/nebo mdlobu, informujte svého lékaře tak rychle, jak je to možné a lehněte si.

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

Jestliže jste přestal(a) (nebo Vaše dítě) užívat přípravek Entresto
Ukončení léčby přípravkem Entresto může způsobit zhoršení Vašeho zdravotního stavu. Nepřestávejte užívat tento lék, dokud Vám to nesdělí Váš lékař.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

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

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)
- nízký krevní tlak, který může způsobit příznaky jako závratě a točení hlavy (hypotenze)
- vysoká hladina draslíku v krvi patrná z krevního testu (hyperkalemie)
- snížená funkce ledvin (porucha funkce ledvin)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)
- kašel
- závrať
- průjem
- nízká hladina červených krvinek patrná z krevního testu (anémie)
- únava
- (akutní) neschopnost ledvin správně fungovat (selhání ledvin)
- nízká hladina draslíku v krvi patrná z krevního testu (hypokalemie)

- bolest hlavy
- mdloba (synkopa)
- slabost (astenie)
- pocit na zvracení (nauzea)
- nízký krevní tlak (závrať, omámení) při změně polohy těla ze sedu nebo lehu do stoje
- zánět žaludku (bolest žaludku, nevolnost)
- pocit motání se (vertigo)
- nízká hladina cukru v krvi patrná z krevního testu (hypoglykemie)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)
- alergická reakce s vyrážkou a svěděním (hypersensitivita)
- závrať při změně polohy ze sedu do stoje (posturální závratě)
- nízká hladina sodíku v krvi patrná z krevního testu (hyponatremie)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)
- vidět, slyšet nebo cítit věci, které neexistují (halucinace)
- změny spánkového vzorce (poruchy spánku)

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)
- paranoia
- intestinální angioedém: otok střeva s určitými příznaky, například bolestí břicha, pocitem na zvracení, zvracením a průjmem

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
- náhlé mimovolní svalové záškuby (myoklonus)

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

5. Jak přípravek Entresto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že balení je poškozené nebo vykazuje známky manipulace.
Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Entresto obsahuje

- Léčivými látkami jsou sakubitril a valsartan.
  - Jeden přípravek Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolce k otevření (granule v tobolce) obsahuje čtyři granule, což odpovídá 6,1 mg sakubitrilu a 6,4 mg valsartanu (jako sodné soli komplexu sakubitrilu a valsartanu).
  - Jeden přípravek Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolce k otevření (granule v tobolce) obsahuje deset granulí, což odpovídá 15,18 mg sakubitrilu a 16,07 mg valsartanu (jako sodné soli komplexu sakubitrilu a valsartanu).
- Dalšími složkami granulí jsou mikrokrystalická celulosa, hydroxypropylcelulóza, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý a mastek.
- Složkami potahu jsou kopolymer bazického butylovaného methakrylátu, mastek, kyselina stearová, laurylsulfát sodný (viz konec kapitoly 2 pod „Entresto obsahuje sodík“).
- Složkami obalu tobolky jsou hypromelosa, oxid titaničitý (E171), oxid železitý (žlutý) (E172) (pouze přípravek Entresto 15 mg/16 mg) a tiskařská barva.
  - Složkami tiskařské barvy jsou šelak, propylenglykol, oxid železitý (červený) (E172), roztok amoniaku (koncentrovaný), hydroxid draselný.

Jak přípravek Entresto vypadá a co obsahuje toto balení

Entresto 6 mg/6 mg granule jsou bílé až slabě žluté barvy, jsou kulaté, bikonvexního tvaru, mají přibližně 2 mm v průměru a jsou dodávány v tobolce. Tobolka se skládá z bílého uzávěru označeného červeně „04“ a průhledného těla označeného červeně „NVR“. Na těle i na uzávěru je vytištěna šipka.
Entresto 15 mg/16 mg granule jsou bílé až slabě žluté barvy, jsou kulaté, bikonvexního tvaru, mají přibližně 2 mm v průměru a jsou dodávány v tobolce. Tobolka se skládá ze žlutého uzávěru označeného červeně „10“ a průhledného těla, označeného červeně „NVR“. Na těle i na uzávěru je vytištěna šipka.

Přípravek Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolkách k otevření a přípravek Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolkách k otevření jsou dodávány v baleních obsahujících 60 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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 Norimberk
Německo

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

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

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu

Návod k užívání přípravku Entresto 6 mg/6 mg granule v tobolkách k otevření a přípravku Entresto 15 mg/16 mg granule v tobolkách k otevření

Abyste zajistili správné užívání Entresto potahovaných granulí pro Vaše dítě, je důležité, abyste dodržovali tyto pokyny. Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra vám ukáže, jak to udělat. Máte-li nějaké otázky, zeptejte se některého z nich.

Entresto potahované granule jsou obsaženy v tobolkách a jsou dostupné ve dvou silách: granule 6 mg/6 mg a granule 15 mg/16 mg. Tobolky jsou baleny v blistrech. Můžete dostat jednu nebo obě síly v závislosti na dávce, kterou Vaše dítě potřebuje.

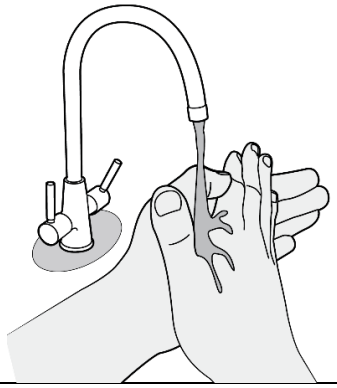
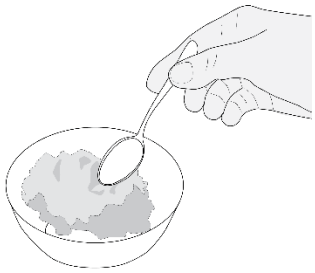
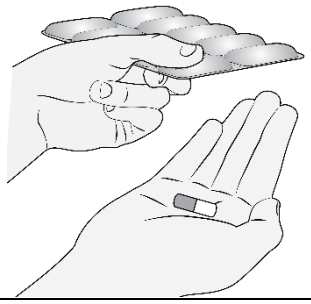
Rozdíl mezi těmito dvěma silami poznáte podle barvy uzávěru tobolky a potisku na něm.

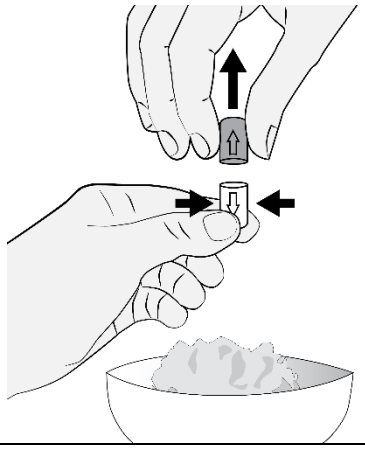
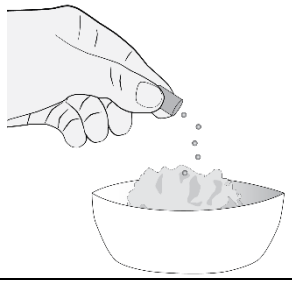
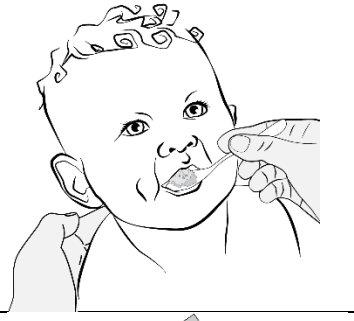
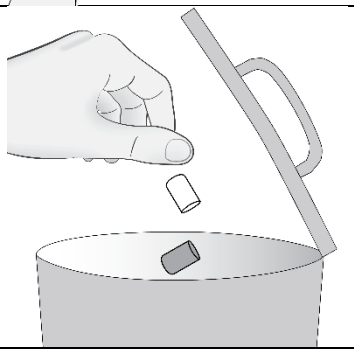
- Tobolky obsahující granule 6 mg/6 mg mají bílý uzávěr s vytištěným číslem 04.
- Tobolky obsahující granule15 mg/16 mg mají žlutý uzávěr s vytištěným číslem 10.

Tobolky obsahující Entresto potahované granule je nutné před použitím otevřít.

NEPOLYKEJTE celou tobolku. NEPOLYKEJTE prázdné obaly tobolek.

Pokud užíváte obě síly Entresto potahovaných granulí, ujistěte se, že užíváte správný počet tobolek každé síly podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Krok 1	• Umyjte a osušte si ruce	
Krok 2	• Následující předměty položte na čistý rovný povrch: ○ Malá miska, šálek nebo lžička s malým množstvím měkkého jídla, které má dítě rádo. ○ Blistry s tobolkami obsahující Entresto potahované granule. • Zkontrolujte, že máte správnou sílu(y) Entresto potahovaných granulí.	
Krok 3	• Zatlačením na blistr(y) vyjměte tobolku(y).	

Krok 4	Otevření tobolky: • Držte tobolku ve svislé poloze (barevným uzávěrem nahoru), aby granule byly ve spodní části tobolky. • Držte tobolku nad měkkým jídlem. • Jemně stiskněte střed tobolky a mírně zatáhněte, abyste oddělili dva konce tobolky. Dávejte pozor, aby se obsah nevysypal.	
Krok 5	• Vysypte všechny granule z tobolky do jídla. • Ujistěte se, že Vám žádná granule nechybí. Opakujte kroky 4 a 5, pokud k dosažení předepsané dávky potřebujete více než jednu tobolku.	
Krok 6	Jídlo s granulemi podejte dítěti okamžitě a ujistěte se, že je Vaše dítě sní celé. Ujistěte se, že Vaše dítě granule nežvýká, aby nedošlo ke změně chuti.	
Krok 7	Vyhoďte prázdné obaly tobolky.	

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRAC

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) sakubitrilu / valsartanu, dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na údaje týkající se vylučování sakubitrilu a valsartanu do lidského mateřského mléka dostupné z literatury, považuje výbor PRAC vylučování sakubitrilu do lidského mateřského mléka za přinejmenším možné.

S ohledem na údaje týkající se myoklonu dostupné z literatury a spontánních hlášení včetně případů s blízkou časovou souvislostí a pozitivní dechallenge, považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi sakubitrilem / valsartanem a myoklonem za přinejmenším možnou.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících sakubitril/valsartan mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se sakubitrilu / valsartanu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících sakubitril / valsartan zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.