

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

Violethvid, oval, bikonveks filmovertrukken tablet med skrå kant, uden delekærv, præget med "NVR" på den ene side og "LZ" på den anden. Tabletdimensioner er ca. 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

Bleggul, oval, bikonveks filmovertrukken tablet med skrå kant, uden delekærv, præget med "NVR" på den ene side og "L1" på den anden. Tabletdimensioner er ca. 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

Lys pink, oval, bikonveks filmovertrukken tablet med skrå kant, uden delekærv, præget med "NVR" på den ene side og "L11" på den anden. Tabletdimensioner er ca. 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hjertesvigt hos voksne patienter

Neparvis er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat uddrivningsfraktion (se pkt. 5.1).

Hjertesvigt hos pædiatriske patienter

Neparvis er indiceret til behandling af børn og unge i alderen 1 år og derover med symptomatisk kronisk hjertesvigt med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Generelle hensyn

Neparvis må ikke administreres sammen med en ACE-hæmmer (angiotensinkonverterende enzym) eller en angiotensin-II-receptorblokker (ARB). På grund af mulig risiko for angioødem, må behandling med Neparvis ikke startes før mindst 36 timer efter, at behandling med en ACE-hæmmer er afbrudt (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Biotilgængeligheden af valsartan-komponenten i Neparvis er højere end biotilgængeligheden af valsartan i andre markedsførte tabletformuleringer (se pkt. 5.2).

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage den efterfølgende dosis på det planlagte tidspunkt.

Hjertesvigt hos voksne patienter

Den anbefalede startdosis af Neparvis er én tablet på 49 mg/51 mg to gange daglig, med undtagelse af de tilfælde, der er beskrevet herunder. Dosis bør fordobles efter 2-4 uger til en måldosis på én tablet på 97 mg/103 mg to gange dagligt, baseret på patientens toleranceevne (se pkt. 5.1).

Hvis patienten oplever tolerabilitetsproblemer (systolisk blodtryk [SBT] ≤ 95 mmHg, symptomatisk hypotension, hyperkaliæmi, nedsat nyrefunktion), er justering af samtidigt administrerede lægemidler, midlertidig nedtitrering eller seponering af Neparvis anbefalet (se pkt. 4.4).

I PARADIGM-HF-studiet blev Neparvis administreret sammen med anden medicin til hjertesvigt, enten i stedet for en ACE-hæmmer eller andre ARB (se pkt. 5.1). Der er begrænset erfaring hos patienter, som ikke er i behandling med en ACE-hæmmer eller en ARB, eller som tager lave doser af disse lægemidler. Derfor anbefales en startdosis på 24 mg/26 mg to gange daglig samt langsom dosistitrering (fordobling hver 3.-4. uge) hos disse patienter (se "Titration" under pkt. 5.1).

Behandling bør ikke initieres hos patienter med serum-kalium-værdier $>5,4$ mmol/l eller med SBT <100 mmHg (se pkt. 4.4). En startdosis på 24 mg/26 mg to gange dagligt bør overvejes hos patienter med SBT ≥ 100 -110 mmHg.

Hjertesvigt hos pædiatriske patienter

Tabel 1 viser den anbefalede dosis til pædiatriske patienter. Den anbefalede dosis bør tages oralt to gange dagligt. Dosis bør øges hver 2.-4. uge til måldosis, i det omfang patienten tolererer det.

Neparvis filmovertukne tabletter er ikke egnede til børn, der vejer under 40 kg. Neparvis granulat fås til disse patienter.

Tabel 1 Anbefalet dosistitrering

Patientvægt	Administreres to gange dagligt			
	Halvdelen af startdosis*	Startdosis	Mellemliggende dosis	Måldosis
Pædiatriske patienter, der vejer under 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pædiatriske patienter, der vejer mindst 40 kg, men under 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pædiatriske patienter, der vejer mindst 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Halvdelen af startdosis anbefales til patienter, som ikke har taget en ACE-hæmmer eller en ARB, eller som har taget lave doser af disse lægemidler, patienter med nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) samt patienter, som har moderat nedsat leverfunktion (se oplysningerne om særlige populationer).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg og 3,1 mg/kg henviser til den kombinerede mængde af sacubitril og valsartan og bør gives som granulat.

Hos patienter, som ikke i øjeblikket tager en ACE-hæmmer eller en ARB, eller som tager lavere doser af disse lægemidler, anbefales halvdelen af startdosis. Hos pædiatriske patienter, som vejer 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdosis på 0,8 mg/kg to gange dagligt (givet som granulat). Efter påbegyndelse af behandlingen bør dosis øges til standard startdosis i henhold til den anbefalede dosistitrering i tabel 1 og justeres hver 3.-4. uge.

Eksempelvis bør en pædiatrisk patient, der vejer 25 kg, og som ikke tidligere har taget en ACE-hæmmer, starte med halvdelen af standard startdosis, hvilket svarer til 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) to gange dagligt givet som granulat. Efter afrunding til det nærmeste antal fulde kapsler svarer dette til 2 kapsler á 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan to gange dagligt.

Behandling må ikke påbegyndes hos patienter med et serumkaliumniveau >5,3 mmol/l eller med SBT <5-percentilen for patientens alder. Hvis patienten oplever tolerabilitetsproblemer (SBT <5-percentilen for patientens alder, symptomatisk hypotension, hyperkaliæmi, nedsat nyrefunktion), anbefales justering af samtidigt administrerede lægemidler, midlertidig nedtitrering eller seponering af Neparvis (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Dosis skal tilpasses de ældre patienters nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion.

Halvdelen af startdosis bør overvejes hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30-60 ml/min/1,73m²). Da der er meget begrænset klinisk erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 5.1), skal Neparvis anvendes med forsigtighed og halvdelen af startdosis anbefales. Hos pædiatriske patienter, som vejer 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdosis på 0,8 mg/kg to gange dagligt (givet som granulat). Efter påbegyndelse skal dosis øges i henhold til den anbefalede dosistitrering hver 2.-4. uge.

Der er ingen erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og Neparvis anbefales ikke.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet, når Neparvis gives til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A).

Der er begrænset klinisk erfaring hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) eller med aspartattransaminase (ASAT)/alanintransaminase (ALAT)-værdier mere end to gange den øvre grænse for normalværdier. Neparvis skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter, og halvdelen af startdosis anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pædiatriske patienter, som vejer 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdosis på 0,8 mg/kg to gange dagligt (givet som granulat). Efter initiering af behandlingen bør dosis øges i henhold til den anbefalede dosistitrering hver 2.-4. uge.

Neparvis er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Neparvis' sikkerhed og virkning hos børn under 1 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Til oral anvendelse.

Neparvis kan indtages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes med et glas vand. Tabletterne bør ikke deles eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Brug sammen med ACE-hæmmere (se pkt. 4.4 og 4.5). Neparvis må ikke indgives før 36 timer efter behandling med ACE-hæmmer er afbrudt.
- Kendt angioødem i anamnesen i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hæmmer eller ARB (se pkt. 4.4).
- Arvet eller idiopatisk angioødem (se pkt. 4.4).
- Brug sammen med lægemidler indeholdende aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase (se pkt. 4.2).
- Andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

- På grund af en øget risiko for angioødem er en kombination af sacubitril/valsartan og en ACE-hæmmer kontraindiceret (se pkt. 4.3). Sacubitril/valsartan må ikke påbegyndes før 36 timer efter indtagelse af den sidste dosis ACE-hæmmer. Hvis behandling med sacubitril/valsartan afbrydes, må behandling med ACE-hæmmer ikke påbegyndes før 36 timer efter sidste dosis sacubitril/valsartan (se pkt. 4.2, 4.3, og 4.5).
- Det frarådes at give sacubitril/valsartan sammen med en direkte reninhæmmer som fx aliskiren (se pkt. 4.5). En kombination af sacubitril/valsartan og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3 og 4.5).
- Neparvis indeholder valsartan og må derfor ikke gives sammen med et andet lægemiddel indeholdende en ARB.

Hypotension

Behandling må ikke initieres, medmindre SBT er ≥ 100 mmHg. hos voksne patienter eller SBT er ≥ 5 -percentilen for alderen hos pædiatriske patienter. Der er ikke udført studier hos patienter med SBT under disse værdier (se pkt. 5.1). Der er forekommet symptomatisk hypotension hos voksne patienter behandlet med sacubitril/valsartan i kliniske studier (se pkt. 4.8), især hos patienter ≥ 65 år, patienter med nyresygdom og patienter med lavt SBT (< 112 mmHg.). Ved behandlingsstart eller under dosistitrering med sacubitril/valsartan bør blodtrykket monitoreres regelmæssigt. Ved forekomst af hypotension anbefales midlertidig nedtitrering eller seponering af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.2). Det bør overvejes at justere dosis af diuretika, samtidigt administrerede antihypertensiva og hypotensionsbehandling af andre årsager (fx hypovolæmi). Risiko for symptomatisk hypotension er størst, hvis patienten har hypovolæmi fx forårsaget af behandling med diuretika, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Hyponatriæmi og/eller hypovolæmi bør korrigeres før behandling med sacubitril/valsartan påbegyndes. En sådan korrektiv handling skal opvejes omhyggeligt over for risikoen for væske-overload.

Nedsat nyrefunktion

Vurdering af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere måling af nyrefunktionen. Patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion har større risiko for at udvikle hypotension (se pkt. 4.2). Der er meget begrænset klinisk erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret GFR < 30 ml/min/1,73m²), og disse patienter kan være i størst fare for hypotension (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og sacubitril/valsartan anbefales ikke.

Forværring af nyrefunktionen

Brug af sacubitril/valsartan kan være forbundet med nedsat nyrefunktion. Risikoen kan være forøget ved dehydrering eller brug sammen med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) (se pkt. 4.5). Nedtitrering bør overvejes hos patienter, som udvikler klinisk signifikant fald i nyrefunktionen.

Hyperkaliæmi

Behandling bør ikke initieres, hvis serum-kalium-niveauet er $> 5,4$ mmol/l hos voksne patienter og $> 5,3$ mmol/l hos pædiatriske patienter. Anvendelse af sacubitril/valsartan kan være forbundet med en øget risiko for hyperkaliæmi, selvom hypokaliæmi også kan forekomme (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere serumkalium, især hos patienter, som har risikofaktorer som fx nedsat nyrefunktion, diabetes mellitus eller hypoaldosteronisme, eller som er på en diæt med højt kaliumindhold, eller som behandles med mineralokortikoidantagonister (se pkt. 4.2). Hvis patienter får klinisk signifikant hyperkaliæmi, anbefales justering af samtidigt administrerede lægemidler eller midlertidig nedtitrering eller seponering. Hvis serumkaliumniveauet er $> 5,4$ mmol/l, bør seponering overvejes.

Angioødem

Der er forekommet angioødem hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan. Ved forekomst af angioødem skal sacubitril/valsartan straks seponeres, og der skal iværksættes passende behandling og monitorering, indtil der er opnået komplet og vedvarende ophør af symptomer. Neparvis må ikke gives igen. I de tilfælde af verificeret angioødem, hvor hævelsen var begrænset til ansigt og læber, ophørte tilstanden normalt uden behandling, men anvendelse af antihistaminer mildnede symptomerne.

Angioødem forbundet med larynxødem kan være fatalt. Hvor tunge, glottis eller larynx er omfattet med risiko for luftvejsobstruktion, skal der straks iværksættes passende behandling, fx adrenalinopløsning 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) og/eller foranstaltninger nødvendige for at sikre frie luftveje.

Der er ikke udført studier hos patienter med angioødem i anamnesen. Da de kan have en højere risiko for angioødem, skal der udvises forsigtighed, hvis sacubitril/valsartan anvendes til disse patienter. Sacubitril/valsartan er kontraindiceret hos patienter, som tidligere har oplevet angioødem relateret til ACE-hæmmere, til behandling med ARB eller med arvelig eller idiopatisk angioødem (se pkt. 4.3).

Patienter af afrikansk oprindelse har øget følsomhed for udvikling af angioødem (se pkt. 4.8).

Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorantagonister, herunder valsartan (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorantagonister. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør sacubitril/valsartan seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

Patienter med renal arteriostenose

Sacubitril/valsartan kan øge mængden af serumkreatinin og urinstof i blodet hos patienter med bilateral eller unilateral renal arteriostenose. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med renal arteriostenose, og det anbefales at monitorere nyrefunktionen.

Patienter med New York Heart Association (NYHA) klasse IV

Der skal udvises forsigtighed ved påbegyndelse af behandling med sacubitril/valsartan hos patienter med NYHA klasse IV, da der er begrænset klinisk erfaring hos denne population.

B-type natriuretisk peptid (BNP)

BNP er ikke egnet som markør for hjertesvigt hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan, da dette er et neprilysinsubstrat (se pkt. 5.1).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er begrænset klinisk erfaring hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) eller med ASAT/ALAT-værdier mere end to gange det dobbelte af den øvre grænse for normalværdier. Eksponering kan være forøget og sikkerheden er ikke kendt hos disse patienter. Forsigtighed er derfor anbefalet ved anvendelse hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). Sacubitril/valsartan er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose og cholestase (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Psykkiske forstyrrelser

Psykkiske hændelser såsom hallucinationer, paranoia og søvnforstyrrelser er i sammenhæng med psykotiske tilfælde blevet forbundet med anvendelse af sacubitril/valsartan. Hvis en patient oplever sådanne hændelser, bør seponering af behandlingen med sacubitril/valsartan overvejes.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 97 mg/103 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner som fører til kontraindikation

ACE-hæmmere

Anvendelse af sacubitril/valsartan sammen med ACE-hæmmere er kontraindiceret, da samtidig hæmning af neprilysin (NEP) og ACE kan øge risikoen for angioødem. Sacubitril/valsartan må ikke påbegyndes før 36 timer efter indtagelse af den sidste dosis ACE-hæmmer. Behandling med ACE-hæmmer må ikke påbegyndes før 36 timer efter den sidste dosis sacubitril/valsartan (se pkt. 4.2 og 4.3).

Aliskiren

Anvendelse af sacubitril/valsartan sammen med lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3). Kombination af sacubitril/valsartan med direkte reninhæmmere som fx aliskiren frarådes (se pkt. 4.4). Kombination af sacubitril/valsartan med aliskiren er muligvis forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som fx hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Interaktioner som medfører at samtidig anvendelse frarådes

Da sacubitril/valsartan indeholder valsartan, bør det ikke anvendes sammen med et andet lægemiddel indeholdende en ARB (se pkt. 4.4).

Interaktioner der kræver forsigtighed

OATP1B1- og OATP1B3-substrater, fx statiner

In vitro data tyder på, at sacubitril hæmmer OATP1B1- og OATP1B3-transportører. Neparvis kan derfor øge den systemiske eksponering af OATP1B1- og OATP1B3-substrater som fx statiner. Anvendelse sammen med sacubitril/valsartan øgede C_{max} af atorvastatin og dets metabolitter op til 2 gange og AUC op til 1,3 gange. Der skal udvises forsigtighed, når sacubitril/valsartan anvendes sammen med statiner. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant interaktion ved kombinationsbehandling med simvastatin og Neparvis.

PDE-5-hæmmere inklusive sildenafil

Tillæg af en enkelt dosis sildenafil til sacubitril/valsartan ved *steady state* hos patienter med hypertension var forbundet med signifikant højere blodtryksnænkning sammenlignet med administration af sacubitril/valsartan alene. Der skal derfor udvises forsigtighed, når sildenafil eller anden PDE-5-hæmmer initieres hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan.

Kalium

Anvendelse sammen med kaliumbesparende diuretika (triamteren, amilorid), mineralokortikoid-antagonister (fx spironolacton, eplerenon), kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre stoffer (som fx heparin) kan føre til forhøjelse af serumkalium og forhøjelse af serumkreatinin. Det anbefales at monitorere serumkalium, hvis sacubitril/valsartan administreres sammen med disse stoffer (se pkt. 4.4).

Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDer) inklusive selektive cyclooxygenase-2 (COX-2)-hæmmere

Anvendelse af sacubitril/valsartan sammen med NSAIDer kan hos ældre patienter, patienter med væskemangel (inklusive dem som er i diuretisk behandling) eller patienter med kompromitteret nyrefunktion medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen. Det anbefales derfor at overvåge nyrefunktionen ved start eller ved ændring af behandlingen hos patienter, der får sacubitril/valsartan og samtidig tager NSAID (se pkt. 4.4).

Lithium

Der er rapporteret reversibelt forhøjede serumkoncentrationer og toksicitet af lithium ved administration af lithium sammen med ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister inklusive sacubitril/valsartan. Denne kombination kan derfor ikke anbefales. Hvis det vurderes, at kombinationen er nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af lithiumniveauet i blodet. Hvis der også gives et diuretikum, kan risikoen for lithiumtoksicitet være yderligere øget.

Furosemid

Samtidig indgift af sacubitril/valsartan og furosemid har ingen indvirkning på sacubitril/valsartan farmakokinetik, men reducerede $C_{\max}$ og AUC for furosemid med henholdsvis 50 % og 28 %. Mens der ikke var nogen relevant ændring i urinvolumen, var urinsekretionen af natrium reduceret i mellem 4 og 24 timer efter samtidig administration. Den gennemsnitlige daglige dosis af furosemid var uændret fra baseline til slutningen af PARADIGM-HF-studiet hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan.

Nitrater, fx nitroglycerin

Der var ingen interaktion mellem sacubitril/valsartan og intravenøst indgivet nitroglycerin med hensyn til blodtryksnedsættelse. Samtidig indgift af nitroglycerin og sacubitril/valsartan var ledsaget af en behandlingsforskel i hjerterefrekvensen på 5 slag/minut sammenlignet med indgift af nitroglycerin alene. En lignende virkning på hjerterefrekvensen kan forekomme, når sacubitril/valsartan anvendes sammen med nitrater i sublingual, oral eller transdermal form. Som udgangspunkt er dosisjustering ikke nødvendig.

OATP- og MRP2-transportproteiner

Den aktive metabolit af sacubitril (LBQ657) og valsartan er OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3 substrater; valsartan er også et MRP2-substrat. Det er derfor muligt, at anvendelse af sacubitril/valsartan sammen med hæmmere af OATP1B1, OATP1B3 og OAT3 (fx rifampicin, ciclosporin), OAT1 (fx tenofovir, cidofovir) eller MRP2 (fx ritonavir) kan øge den systemiske eksponering af LBQ657 eller valsartan. Der skal udvises passende forsigtighed, når samtidig behandling med sådanne lægemidler startes eller afsluttes.

Metformin

Samtidig indgift af sacubitril/valsartan og metformin reducerede både $C_{\max}$ og AUC for metformin med 23 %. Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke. Ved start af behandling med sacubitril/valsartan hos patienter, der får metformin, skal patientens kliniske status derfor vurderes.

Ingen signifikant interaktion

Der er ikke observeret klinisk relevant interaktion, når sacubitril/valsartan blev givet sammen med digoxin, warfarin, hydrochlortiazid, amlodipin, omeprazol, carvedilol, eller en kombination af levonorgestrel/ethinyl østradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Sacubitril/valsartan anbefales ikke i det første trimester af graviditet og er kontraindiceret i det andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.3).

Valsartan

Epidemiologisk data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. En let forhøjet risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af ARB, men lignende risici kan eksistere for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med ARB vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med ARB afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes. Eksponering for behandling med ARB under andet og tredje trimester er kendt for at medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi).

Hvis eksponering for ARB er sket fra andet trimester af graviditeten, anbefales det at udføre ultralydsundersøgelse af nyrefunktion og kranie. Spædbørn hvis mødre har taget ARB bør observeres tæt for hypotension (se pkt. 4.3).

Sacubitril

Der er ingen data vedrørende anvendelse af sacubitril hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Sacubitril/valsartan

Der er ingen data vedrørende anvendelse af sacubitril/valsartan hos gravide kvinder. Dyrestudier med sacubitril/valsartan har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Begrænsede data viser, at sacubitril og dets aktive metabolit LBQ657 udskilles i human mælk i meget små mængder med en estimeret relativ dosis til spædbørn på 0,01 % for sacubitril og 0,46 % for den aktive metabolit LBQ657 når administreret til ammende kvinder ved en dosis på 24 mg/26 mg sacubitril/valsartan to gange dagligt. I de samme data var valsartan under detektionsgrænsen. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af sacubitril/valsartan på det ammede barn. På grund af den potentielle risiko for bivirkninger hos de ammede nyfødte/spædbørn, anbefales Neparvis ikke til ammende kvinder.

Fertilitet

Virkningen af sacubitril/valsartan på human fertilitet er ikke undersøgt. Studier hos han- og hunrotter viste ikke skadelige virkninger på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sacubitril/valsartan påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der lejlighedsvis kan opstå svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger hos voksne ved behandling med sacubitril/valsartan var hypotension (17,6 %), hyperkaliæmi (11,6 %) og nedsat nyrefunktion (10,1 %) (se pkt. 4.4). Angioødem blev rapporteret hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan (0,5 %) (se beskrivelse af udvalgte bivirkninger).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er ordnet efter systemorganklasse og derefter efter frekvens med de hyppigste først baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); meget sjælden ($< 1/10\,000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Tabel 2 Liste over bivirkninger

Systemorganklasse	Foretrukken betegnelse	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Anæmi	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Hyperkaliæmi*	Meget almindelig
	Hypokaliæmi	Almindelig
	Hypoglykæmi	Almindelig
	Hyponatræmi	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	Hallucinationer**	Sjælden
	Søvnforstyrrelser	Sjælden
	Paranoia	Meget sjælden
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig
	Synkope	Almindelig
	Postural svimmelhed	Ikke almindelig
	Myoklonus	Ikke kendt
Øre og labyrint	Vertigo	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypotension*	Meget almindelig
	Ortostatisk hypotension	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
	Gastritis	Almindelig
	Intestinalt angioødem	Meget sjælden
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Angioødem*	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Nedsat nyrefunktion*	Meget almindelig
	Nyresvigt (nyresvigt, akut nyresvigt)	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Almindelig
	Asteni	Almindelig

*Se beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

**Inklusive auditive og visuelle hallucinationer.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Angioødem

Der er forekommet angioødem hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan. I PARADIGM-HF blev angioødem rapporteret hos 0,5 % af patienter behandlet med sacubitril/valsartan sammenlignet med 0,2 % hos patienter behandlet med enalapril. Frekvensen af angioødem var højere hos patienter af afrikansk oprindelse behandlet med sacubitril/valsartan (2,4 %) og enalapril (0,5 %) (se pkt. 4.4).

Hyperkaliæmi og serum-kalium

I PARADIGM-HF forekom hyperkaliæmi og serumkaliumkoncentrationer på >5,4 mmol/l hos henholdsvis 11,6 % og 19,7 % af patienter behandlet med sacubitril/valsartan og henholdsvis 14,0 % og 21,1 % af patienter behandlet med enalapril.

Blodtryk

I PARADIGM-HF forekom hypotension og klinisk relevant lavt systolisk blodtryk (<90 mmHg og reduktion fra *baseline* på >20 mmHg) hos henholdsvis 17,6 % og 4,76 % af patienter behandlet med sacubitril/valsartan sammenlignet med henholdsvis 11,9 % og 2,67 % af patienter behandlet med enalapril.

Nedsat nyrefunktion

I PARADIGM-HF forekom nedsat nyrefunktion hos 10,1 % af patienter behandlet med sacubitril/valsartan og hos 11,5 % af patienter behandlet med enalapril.

Pædiatrisk population

I PANORAMA-HF-studiet blev sikkerheden af sacubitril/valsartan vurderet i et randomiseret, aktivt-kontrolleret 52-ugers studie med 375 pædiatriske patienter med hjertesvigt (HF) i alderen 1 måned til <18 år sammenlignet med enalapril. De 215 patienter, der overgik til det langvarige åbne forlængelsesstudie (PANORAMA-HF OLE) blev behandlet i 2,5 år (median) og op til 4,5 år. Den observerede sikkerhedsprofil i begge studier var svarende til den, der observeres hos voksne patienter. Der er begrænsede sikkerhedsdata om patienter i alderen 1 måned til <1 år.

Der er begrænsede sikkerhedsdata om pædiatriske patienter med moderat nedsat leverfunktion eller moderat til svært nedsat nyrefunktion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger begrænsede data vedrørende overdosering hos mennesker. En enkelt dosis på 583 mg sacubitril/617 mg valsartan og gentagne doser på 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dage) blev undersøgt hos voksne frivillige forsøgspersoner og var veltolererede.

Det mest sandsynlige symptom på overdosering er hypotension på grund af sacubitril/valsartan blodtryks-sænkende virkning. Der bør iværksættes symptomatisk behandling.

På grund af høj proteinbinding er det usandsynligt, at lægemidlet kan fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet; angiotensin-II-receptor blokkere (ARBs), andre kombinationer, ATC-kode: C09DX04

Virkningsmekanisme

Sacubitril/valsartan udøver virkningsmekanismen af en angiotensinreceptor-neprilysin-hæmmer idet LBQ657, som er den aktive metabolit af prodrugget sacubitril, hæmmer neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) samtidig med, at valsartan blokerer angiotensin II type-1 (AT1) receptoren. Sacubitril/valsartan komplementære kardiovaskulære fordele hos patienter med hjertesvigt forklares med, at peptider, som nedbrydes af neprilysin, som fx natriuretiske peptider (NP), øges ved hjælp af LBQ657 samtidigt med, at de virkninger, som forårsages af angiotensin II, hæmmes ved hjælp af valsartan. NP'er udøver deres virkning ved at aktivere membranbundne guanylylcyclasekoblede receptorer, hvilket fører til øgede koncentrationer af den sekundære messenger cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP), hvilket kan resultere i vasodilatation, natriurese og diurese, øget glomerulær filtrationshastighed og renal blodgennemstrømning, hæmning af renin- og aldosteronfrigivelse, reduktion af sympatisk aktivitet og anti-hypertrofisk og anti-fibrotisk virkning fremmes.

Valsartan hæmmer angiotensin IIs skadelige virkninger på hjerte-kar og nyrer ved en selektiv blokering af AT1-receptoren og ved også at hæmme angiotensin II-afhængig aldosteronfrigivelse. Dette forhindrer vedvarende aktivering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som ville forårsage vasokonstriktion, renal natrium- og væskeretention, aktivering af cellevækst og proliferation med deraf følgende mangelfuld kardiovaskulær remodellering.

Farmakodynamisk virkning

De farmakodynamiske virkninger af sacubitril/valsartan blev evalueret efter administration af en enkeltdosis og gentagne doser hos raske forsøgspersoner og patienter med hjertesvigt, og stemmer overens med samtidig neprilysinhæmning og RAAS-blokade. I et 7-dages valsartankontrolleret studie hos patienter med nedsat uddrivningsfraktion (HFrEF), resulterede administration af sacubitril/valsartan i en initial øgning i natriurese, øget urin cGMP og sænkede plasmakoncentrationer af MR-proANP (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide) og NT-proBNP (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide) sammenlignet med valsartan. I et 21-dages studie hos HFrEF-patienter øgede sacubitril/valsartan urin ANP og cGMP, og plasma cGMP, og mindskede plasma NT-proBNP, aldosteron og endothelin-1 sammenlignet med baseline. AT1-receptoren blev også blokeret, vist ved øget plasmareninaktivitet og øgede plasmareninkoncentrationer. I PARADIGM-HF-studiet mindskede sacubitril/valsartan plasma NT-proBNP og øgede plasma BNP og urin cGMP sammenlignet med enalapril. I PANORAMA-HF-studiet blev der observeret en reduktion i NT-proBNP i uge 4 og 12 for sacubitril/valsartan (40,2 % og 49,8 % og enalapril (18,0 % og 44,9 %) sammenlignet med *baseline*. NT-proBNP-niveauerne fortsatte med at falde gennem hele studiets varighed, med en reduktion på 65,1 % for sacubitril/valsartan og 61,6 % for enalapril i uge 52 sammenlignet med *baseline*. BNP er ikke egnet som biomarkør for hjertesvigt hos patienter i behandling med sacubitril/valsartan, da BNP er et neprilysinsubstrat (se pkt. 4.4). NT-proBNP er ikke et neprilysinsubstrat og er derfor bedre egnet som biomarkør.

I et omhyggeligt QT_c-studie hos raske, frivillige mænd havde enkeltdoser på sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan og 583 mg sacubitril/617 mg valsartan ingen virkning på hjertets repolarisation.

Neprilysin er et af mange enzymer, som er involveret i udskillelsen af amyloid- β (A β) fra hjerne og cerebrospinalvæske (CSF). Administration af sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan en gang daglig i 2 uger til raske forsøgspersoner var forbundet med en øgning i CSF A β 1-38 sammenlignet med placebo, der var ingen ændringer i koncentrationerne af CSF A β 1-40 og 1-42. Den kliniske relevans af dette fund er ukendt (se pkt. 5.3).

Klinisk virkning og sikkerhed

Styrkerne på 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg henviser i nogle publikationer til 50, 100 og 200 mg.

PARADIGM-HF

Det pivotale fase-III studie, PARADIGM-HF, var et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet studie hos 8 442 patienter, hvori sacubitril/valsartan blev sammenlignet med enalapril, begge blev givet til voksne patienter med kronisk hjertesvigt NYHA klasse II-IV og nedsat uddrivningsfraktion (venstre ventrikel ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 40 %, som senere blev ændret til ≤ 35 %) i tillæg til anden behandling for hjertesvigt. Det primære endepunkt var en kombination af kardiovaskulær (CV) død eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt (HF). Patienter med SBT < 100 mmHg, svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) og svært nedsat leverfunktion blev ekskluderet ved screening og er derfor ikke studeret prospektivt.

Forud for deltagelse i studiet var patienterne velbehandlede på standardbehandling, som inkluderede ACE-hæmmere/ARBer (> 99 %), betablokkere (94 %), mineralokortikoidantagonister (58 %) og diuretika (82 %). Den gennemsnitlige opfølgningsperiode var 27 måneder, og patienterne blev behandlet i op til 4,3 år.

Patienterne skulle afbryde deres eksisterende ACE-hæmmer- eller ARB-behandling og indgå i en sekventiel enkeltblindet run-in periode, i hvilken de blev behandlet med 10 mg enalapril 2 gange daglig efterfulgt af enkeltblindet behandling med sacubitril/valsartan 100 mg 2 gange daglig stigende til 200 mg 2 gange daglig (se pkt. 4.8 angående afbrydelser i denne periode). De blev derefter randomiseret til den dobbeltblindede studieperiode, i hvilken de fik enten 200 mg sacubitril/valsartan 2 gange daglig eller 10 mg enalapril 2 gange daglig [sacubitril/valsartan (n=4209); enalapril (n=4233)].

Studiepopulationens gennemsnitsalder var 64 år, og 19 % var 75 år eller ældre. På randomiseringstidspunktet var 70 % af patienterne i NYHA klasse II, 24 % var i klasse III, og 0,7 % var i klasse IV. Den gennemsnitlige LVEF var 29 %, og der var 963 (11,4 %) patienter med LVEF > 35 % og ≤ 40 % ved *baseline*.

I sacubitril/valsartan-gruppen var 76 % af patienterne stadigvæk på måldosis 200 mg 2 gange daglig ved afslutningen af forsøget (gennemsnitlig daglig dosis på 375 mg). I enalaprilgruppen var 75 % af patienterne stadigvæk på måldosis 10 mg 2 gange daglig ved afslutningen af forsøget (gennemsnitlig daglig dosis på 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan viste overlegenhed over for enalapril, idet risiko for kardiovaskulær død eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt blev mindsket til 21,8 % sammenlignet med 26,5 % hos de enalaprilbehandlede patienter. Den absolutte risikoreduktion var 4,7 % for samlet CV død eller hospitalsindlæggelse på grund af HF, 3,1 % for CV død alene og 2,8 % for første hospitalisering på grund af HF. Den relative risikoreduktion var 20 % *versus* enalapril (se Tabel 3). Denne virkning sås tidligt og varede ved gennem hele studieperioden (se Figur 1). Begge komponenter havde indflydelse på risikoreduktionen. Pludselig død udgjorde 45 % af de kardiovaskulære dødsfald og blev reduceret med 20 % hos sacubitril/valsartan-behandlede patienter sammenlignet med enalaprilbehandlede patienter (hazard ratio [HR] 0,80, p=0,0082). Pumpesvigt udgjorde 26 % af de kardiovaskulære dødsfald og blev reduceret med 21 % hos sacubitril/valsartan-behandlede patienter sammenlignet med enalaprilbehandlede patienter (HR 0,79, p=0,0338).

Risikoreduktionen var konstant på tværs af subgrupper inklusive: køn, alder, race, geografi, NYHA-klasse (II/III), uddrivningsfraktion, nyrefunktion, tidligere diabetes eller hypertension, tidligere behandling for hjertesvigt og hjerteflimmer.

Sacubitril/valsartan forbedrede overlevelse med en signifikant reduktion i generel dødelighed på 2,8 % (sacubitril/valsartan, 17 %, enalapril, 19,8 %). Den relative risikoreduktion var 16 % sammenlignet med enalapril (se Tabel 3).

Tabel 3 Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunkt, dets komponenter og generel dødelighed over en gennemsnitlig opfølgningstid på 27 måneder

	Sacubitril/ valsartan N=4 187[#] n (%)	Enalapril N=4 212[#] n (%)	Hazard ratio (95 % CI)	Relativ risiko- reduktion	p-værdi ***
Primært samlet endepunkt for CV død og hospitalsindlæggelse ved hjertesvigt*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Individuelle komponenter af det primære endepunkt					
CV død**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Første hospitalsindlæggelse ved hjertesvigt	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Sekundært endepunkt					
Total dødelighed	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

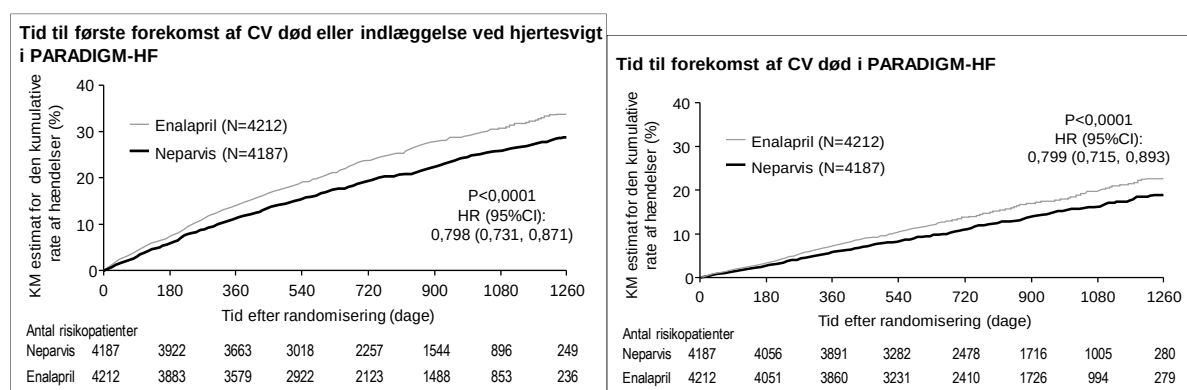
*Det primære endepunkt blev defineret som tid til første hændelse af CV død eller hospitalisering på grund af HF.

** CV død inkluderede alle patienter som døde op til cut-off dato uafhængigt af tidligere hospitalsindlæggelse.

***En-sidet p-værdi

[#] Fuldt analysesæt

Figur 1 Kaplan-Meier kurver for det primære samlede endepunkt og komponenten CV død



TITRATION

TITRATION var et 12-ugers sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos 538 patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA klasse II-IV) og systolisk dysfunktion (venstre ventrikel ejejektionsfraktion ≤ 35 %), som ikke tidligere havde fået ACE-hæmmer eller ARB-behandling, eller som var på varierende doser af ACE-hæmmere eller ARB'er før studiestart. Patienterne fik en startdosis på 50 mg sacubitril/valsartan 2 gange daglig, og blev titreret op til 100 mg 2 gange daglig, derefter til måldosis på 200 mg 2 gange daglig med enten et 3-ugers eller 6-ugers regime.

Flere patienter, som ikke tidligere havde været behandlet med ACE-hæmmer eller ARB, eller som var på lavdosisbehandling (svarende til <10 mg enalapril/dag), kunne opnå og vedligeholde 200 mg sacubitril/valsartan ved optitrering over 6 uger (84,8 %) *versus* 3 uger (73,6 %). Samlet nåede 76 % af patienterne op på sacubitrils/valsartans måldosis 200 mg to gange daglig og kunne vedligeholde den uden afbrydelse eller nedtitrering i studieperioden på 12 uger.

Pædiatrisk population

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, et fase 3-studie, var et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet studie, som sammenlignede sacubitril/valsartan og enalapril hos 375 pædiatriske patienter i alderen 1 måned til <18 år med hjertesvigt som følge af systemisk systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (LVEF $\leq$ 45% eller en forkortningsfraktion $\leq$ 22,5 %). Det primære formål var at fastlægge, hvorvidt sacubitril/valsartan var overlegent i forhold til enalapril hos pædiatriske HF-patienter over en behandlingsperiode på 52 uger baseret på et globalt rangeret endepunkt. Det primære globale rangerede endepunkt blev udledt ved at rangere patienterne (værste til bedste udfald) på baggrund af kliniske hændelser såsom dødsfald, initiering af mekanisk livsbevarende udstyr, opføring på venteliste til akut hjertetransplantation, forværret hjertesvigt, målinger af funktionel kapacitet (NYHA/ROSS-scorer) og patientrapporterede HF-symptomer (*Patient Global Impression Scale* [PGIS]). Patienter med systemiske højre ventrikler eller enkelte ventrikler og patienter med restriktiv eller hypertrofisk kardiomyopati blev ekskluderet fra studiet. Den tilsigtede vedligeholdelsesdosis af sacubitril/valsartan var 2,3 mg/kg to gange dagligt hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned til <1 år og 3,1 mg/kg to gange dagligt hos patienter i alderen 1 år til <18 år, med en maksimal dosis på 200 mg to gange dagligt. Den tilsigtede vedligeholdelsesdosis af enalapril var 0,15 mg/kg to gange dagligt hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned til <1 år og 0,2 mg/kg to gange dagligt hos patienter i alderen 1 år til <18 år, med en maksimal dosis på 10 mg to gange dagligt.

I studiet var 9 patienter i alderen 1 måned til <1 år, 61 patienter var i alderen 1 år til <2 år, 85 patienter var i alderen 2 år til <6 år og 220 patienter var i alderen 6 til <18 år. Ved *baseline* var 15,7 % af patienterne i NYHA/ROSS klasse I, 69,3 % var i klasse II, 14,4 % var i klasse III, og 0,5 % var i klasse IV. Den gennemsnitlige LVEF var 32 %. De mest almindelige underliggende årsager til hjertesvigt var relaterede til kardiomyopati (63,5 %). Forud for deltagelse i studiet blev patienterne oftest behandlet med ACE-hæmmere/ARB (93 %), betablokkere (70 %), aldosteronantagonister (70 %) og diuretika (84 %).

Det primære globale rangerede endepunkt, *Mann-Whitney Odds* var 0,907 (95 % CI 0,72; 1,14), numerisk til fordel for sacubitril/valsartan (se tabel 4). Sacubitril/valsartan og enalapril viste sammenlignelige kliniske relevante forbedringer i de sekundære endepunkter for NYHA/ROSS-klasser og ændring i PGIS-score sammenlignet med *baseline*. I uge 52 var ændringerne i NYHA/ROSS funktionelklasse i forhold til *baseline* forbedret hos 37,7 % og 34,0 %, uændret hos 50,6 % og 56,6 % samt forværret hos 11,7 % og 9,4 % af patienterne for henholdsvis sacubitril/valsartan og enalapril. Tilsvarende var ændringerne i PGIS-score i forhold til *baseline* forbedret hos 35,5 % og 34,8 %, uændret hos 48,0 % og 47,5 % samt forværret hos 16,5 % og 17,7 % af patienterne for henholdsvis sacubitril/valsartan og enalapril. NT-proBNP blev væsentligt reduceret i forhold til *baseline* i begge behandlingsgrupper. Størrelsen af reduktionen af NT-proBNP med Neparvis var sammenlignelig med den, der blev observeret hos voksne patienter med hjertesvigt i PARADIGM-HF. På grund af sacubitril/valsartan forbedrede udfald og reducerede NT-proBNP i PARADIGM-HF, blev reduktionerne i NT-proBNP sammen med de symptomatiske og funktionelle forbedringer i forhold til *baseline*, der blev set i PANORAMA-HF, anset for at være et rimeligt grundlag for at konkludere, at der var kliniske fordele hos pædiatriske patienter med hjertesvigt. Der var for få patienter under 1 år til at evaluere virkningen af sacubitril/valsartan hos denne aldersgruppe.

Tabel 4 Behandlingseffekt for det primære globale rangerede endepunkt i PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Behandlingseffekt
Primært globalt rangeret endepunkt	Sandsynlighed for fordelagtigt resultat (%)*	Sandsynlighed for fordelagtigt resultat (%)*	Odds** (95 % CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*Sandsynlighed for fordelagtigt resultat eller *Mann-Whitney* sandsynlighed (MWP) for den givne behandling blev estimeret baseret på procentdelen af gevinster i parvise sammenligninger på den globale rangscore mellem sacubitril/valsartan-behandlede patienter og enalapril-behandlede patienter (hver højere score tæller som ét *win*, og hver lige score tæller som et halvt *win*).

**Mann-Whitney Odds blev beregnet som den estimerede MWP for enalapril divideret med den estimerede MWP for sacubitril/valsartan med odds <1 til fordel for sacubitril/valsartan og >1 til fordel for enalapril.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Valsartan indeholdt i sacubitril/valsartan har en højere biotilgængelighed end valsartan i andre markedsførte tabletformuleringer; 26 mg, 51 mg og 103 mg valsartan i sacubitril/valsartan svarer til henholdsvis 40 mg, 80 mg og 160 mg valsartan i andre markedsførte tabletformuleringer.

Voksen population

Absorption

Efter oral administration omdannes sacubitril/valsartan til valsartan og prodrug sacubitril. Sacubitril metaboliseres videre til den aktive metabolit LBQ657. Peak plasmakoncentrationerne opnås efter henholdsvis 2 timer, 1 time og 2 timer. Den absolutte orale biotilgængelighed af sacubitril og valsartan er bestemt til højere end hhv. 60 % og 23 %.

Efter indgift 2 gange daglig med sacubitril/valsartan, nås *steady-state* niveauer af sacubitril, LBQ657 og valsartan på 3 dage. Sacubitril og valsartan akkumuleres ikke signifikant under *steady-state*, mens LBQ657 akkumuleres 1,6 gange. Administration sammen med mad har ingen klinisk signifikant indflydelse på den systemiske optagelse af sacubitril, LBQ657 og valsartan. Sacubitril/valsartan kan gives sammen med eller uden mad.

Fordeling

Sacubitril, LBQ657 og valsartan er bundet til proteiner i udstrakt grad (94-97 %). Vurderet ud fra sammenligning af plasma- og CSF-koncentrationer passerer LBQ657 blodhjernebarrieren i begrænset omfang (0,28 %). Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen for valsartan og sacubitril var henholdsvis 75 liter og 103 liter.

Biotransformation

Sacubitril omdannes nemt til LBQ657 af carboxylesterase 1b og 1c; LBQ657 metaboliseres ikke yderligere i signifikant udstrækning. Valsartan metaboliseres kun i ringe grad, kun omkring 20 % af dosis genfindes som metabolitter. Der er fundet lave koncentrationer (<10 %) af en hydroxylmetabolit af valsartan i plasma.

Da CYP-enzymmedieret metabolisme af sacubitril og valsartan er minimal, forventes administration sammen med CYP-zymer ikke at influere på farmakokinetikken.

In vitro metabolismestudier indikerer, at potentialet for CYP450 baserede lægemiddelinteraktioner er lavt, da der er begrænset metabolisme af sacubitril/valsartan via CYP450-zymer.

Sacubitril/valsartan inducerer eller hæmmer ikke CYP450-zymer.

Elimination

Efter oral administration udskilles 52-68 % af sacubitril (primært som LBQ657) og ~13 % af valsartan og dets metabolitter i urinen; 37-48 % af sacubitril (primært som LBQ657) og 86 % af valsartan og dets metabolitter udskilles i fæces.

Sacubitril, LBQ657 og valsartan elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid ($T_{1/2}$) på henholdsvis omkring 1,43 timer, 11,48 timer og 9,90 timer.

Linearitet/non-linearitet

Der er nogenlunde lineær farmakokinetik af sacubitril, LBQ657 og valsartan i et dosisinterval af sacubitril/valsartan mellem 24 mg sacubitril/26 mg valsartan og 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Særlige populationer

Ældre

Optagelsen af LBQ657 og valsartan er øget med henholdsvis 42 % og 30 % hos patienter over 65 år sammenlignet med yngre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Der sås korrelation mellem nyrefunktion og systemisk optag for LBQ657 hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion. Eksponering for LBQ657 hos patienter med moderat ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og svært nedsat nyrefunktion ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) var 1,4 gange og 2,2 gange højere sammenlignet med patienter med let nedsat nyrefunktion ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), som udgjorde den største gruppe af patienter, der deltog i PARADIGM-HF. Eksponeringen for valsartan var sammenlignelig hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med let nedsat nyrefunktion. Der er ikke udført studier hos patienter i dialyse. Da LBQ657 og valsartan er bundet til plasmaprotein i høj grad, er det ikke sandsynligt, at det kan fjernes effektivt ved dialyse.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion øgedes optagelsen af sacubitril med 1,5 og 3,4 gange, LBQ657 øgedes med 1,5 og 1,9 gange, og valsartan øgedes med henholdsvis 1,2 gange og 2,1 gange, sammenlignet med matchende raske forsøgspersoner. Optagelse af frit LBQ657 øgedes dog hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion henholdsvis 1,47 og 3,08 gange, og optagelse af frit valsartan øgedes med henholdsvis 1,09 gange og 2,20 gange sammenlignet med matchende raske forsøgspersoner. Sacubitril/valsartan er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase (se pkt. 4.3 og 4.4).

Køn

Sacubitrils/valsartans (sacubitril, LBQ657 og valsartan) farmakokinetik er den samme hos mænd og kvinder.

Pædiatrisk population

Sacubitrils/valsartans farmakokinetik blev undersøgt hos pædiatriske patienter med hjertesvigt i alderen 1 måned til <1 år og 1 år til <18 år, og det indikerede, at sacubitrils/valsartans farmakokinetiske profil er den samme hos pædiatriske og voksne patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data (inklusive studier med komponenterne sacubitril og valsartan og/eller sacubitril/valsartan) viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt fertilitet.

Fertilitet, reproduktion og udvikling

Behandling med sacubitril/valsartan under organdannelsen resulterede i øget embryoføtal dødelighed hos rotter ved doser ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dag ($\leq 0,72$ gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker [MRHD] vurderet ud fra AUC) og kaniner ved doser $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag (henholdsvis 2 gange og 0,03 gange MRHD vurderet ud fra AUC for valsartan og LBQ657). Med baggrund i en lille forekomst af føtal hydrocephali relateret til maternelle toksiske doser, som sås hos kaniner ved en sacubitril/valsartan-dosis $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag, er sacubitril/valsartan teratogent. Kardiovaskulære abnormiteter (hovedsageligt kardiomegali) blev observeret hos kaninfostre ved en non-toksisk dosis for moderen (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag). En let øgning i to føtale, skeletale variationer (misdannet sternebra, tvedelt knogledannelse af sternebra) blev observeret hos kaniner ved en dosis af sacubitril/valsartan på 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. De negative embryoføtale virkninger af sacubitril/valsartan er relateret til angiotensin-receptor-antagonistvirkningen (se pkt. 4.6).

Behandling af kaniner med sacubitril i doser relateret til maternel toksicitet (500 mg/kg/dag; 5,7 gange MRHD baseret på LBQ657 AUC) under organdannelse resulterede i embryoføtal dødelighed og embryoføtal toksicitet (nedsat føtal legemsvægt og dermed knogledannelse) hos kaniner med doser relateret til maternel toksicitet (500 mg/kg/dag; 5,7 gange MRHD) baseret på LBQ657 AUC). En let generel forsinkelse i knogledannelse blev observeret ved doser på >50 mg/kg/dag. Dette fund er ikke vurderet som værende kritisk. Der er ikke set tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet hos rotter behandlet med sacubitril. Den embryoføtale no observed adverse effect level (NOAEL) for sacubitril var mindst 750 mg/kg/dag hos rotter og 200 mg/kg/dag hos kaniner (2,2 gange MRHD baseret på LBQ657 AUC).

Pre- og postnatale udviklingsstudier hos rotter udført med sacubitril i høje doser, op til 750 mg/kg/dag (2,2 gange MRHD vurderet ud fra AUC) og valsartan i doser op til 600 mg/kg/dag (0,86 gange MRHD vurderet ud fra AUC), tyder på, at behandling med sacubitril/valsartan under organdannelse, gestation og laktation kan påvirke ungernes udvikling og overlevelse.

Andre non-kliniske fund

Sacubitril/valsartan

Sacubitrils/valsartans virkning på koncentrationen af amyloid- β i CSF og hjernevæv blev undersøgt hos unge (2-4 år gamle) cynomolgus aber behandlet med sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/dag) i to uger. I dette studie var CSF A β clearance hos cynomolgus aber reduceret, idet CSF A β 1-40, 1-42 og 1-38 niveauer øgedes. Der var ingen tilsvarende øgning i A β -niveau i hjernen. Der sås ingen øgning i CSF A β 1-40 og 1-42 i et 2-ugers studie hos raske forsøgspersoner (se pkt. 5.1). Ydermere var der ingen tegn på forekomst af amyloid plaques i hjernen hos cynomolgus aber, der blev behandlet med sacubitril/valsartan 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/dag i 39 uger i et toksikologisk studie. Dog blev indholdet af amyloid ikke målt kvantitativt i dette studie.

Sacubitril

Hos unge rotter behandlet med sacubitril (dag 7 til 70 postnalt), var der en nedsættelse i aldersrelateret udvikling af knoglemasse og knoglelængdevækst ved ca. 2 gange AUC-eksponeringen for sacubitrils aktive metabolit, LBQ657, baseret på den pædiatriske kliniske dosis af sacubitril/valsartan på 3,1 mg/kg to gange dagligt. Mekanismen bag disse fund hos unge rotter, og dermed relevansen for den menneskelige pædiatriske population, er ukendt. Et studie på voksne rotter viste kun minimal forbigående hæmmende virkning på knoglemineraltæthed men ikke på nogen anden relevant parameter for knoglevækst, hvilket antyder at sacubitril ikke har nogen relevant virkning på knoglerne i den voksne patientpopulation under normale omstændigheder. Det kan dog ikke udelukkes, at sacubitril har en let forbigående påvirkning i den tidlige helingsfase af frakturer hos voksne. Kliniske data fra pædiatriske patienter (PANORAMA-HF-studiet) kunne ikke dokumentere, at sacubitril/valsartan påvirker legemsvægt, højde, hovedomkreds og frakturnrate. Knogledensitet blev ikke målt i studiet. Langtidsdata fra pædiatriske patienter (PANORAMA-HF OLE) viste ingen tegn på bivirkninger af sacubitril/valsartan på (knogle)vækst eller frakturnrate.

Valsartan

Hos unge rotter behandlet med valsartan (dag 7 til 70 postnalt) i doser så lave som 1 mg/kg/dag gav irreversible nyreforandringer bestående af tubulær nefropati (sometider ledsaget af tubulær epitelnekrose) og udvidelse af nyrebækkenet. Disse nyreforandringer kan skyldes en forventet øget farmakologisk virkning af angiotensinkonverterende enzymhæmmere og angiotensin II type-1 blokkere; sådanne virkninger er set, hvis rotter behandles under de første 13 levedøgn. Denne periode svarer til 36 ugers graviditet hos mennesker, hvilket lejlighedsvis kan øges op til 44 uger efter befrugtning hos mennesker. Funktionel nyremodning er en løbende proces i det første leveår hos mennesker. Derfor kan en klinisk relevans hos pædiatriske patienter på under 1 år ikke udelukkes, men non-kliniske data indikerer ikke en sikkerhedsbekymring for pædiatriske patienter over 1 år.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose
Crospovidon, type A
Magnesiumstearat
Talcum
Silica, kolloid vandfri

Filmovertæk

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa s)
Titaniumdioxid (E171)
Macrogol (4000)
Talcum
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa s)
Titaniumdioxid (E171)
Macrogol (4000)
Talcum
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa s)

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol (4000)

Talcum

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC blistre.

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser: 14, 20, 28 eller 56 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 196 (7 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter.

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser: 14, 20, 28 eller 56 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 168 (3 pakninger med 56) eller 196 (7 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter.

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser: 14, 20, 28 eller 56 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 168 (3 pakninger med 56) eller 196 (7 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1103/001
EU/1/16/1103/008-010
EU/1/16/1103/017

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1103/002-004
EU/1/16/1103/011-013

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1103/005-007
EU/1/16/1103/014-016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. maj 2016
Dato for seneste fornyelse: 11. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsler til åbning
Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsler til åbning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsler til åbning

Hver kapsel indeholder fire granulater svarende til 6,1 mg sacubitril og 6,4 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsler til åbning

Hver kapsel indeholder ti granulater svarende til 15,18 mg sacubitril og 16,07 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat i kapsler til åbning (granulat i kapsel)

Granulatet har en hvid til let gul farve og en rund, bikonvex form, ca. 2 mm i diameter. De leveres i en hård kapsel, som skal åbnes inden administration.

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsler til åbning

Kapslen består af en hvid overdel mærket "04" med rødt og en gennemsigtig underdel mærket "NVR" med rødt. Der er trykt en pil på både underdel og overdel.

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsler til åbning

Kapslen består af en gul overdel mærket "10" med rødt og en gennemsigtig underdel mærket "NVR" med rødt. Der er trykt en pil på både underdel og overdel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hjertesvigt hos pædiatriske patienter

Neparvis er indiceret til behandling af børn og unge i alderen 1 år og derover med symptomatisk kronisk hjertesvigt med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Generelle hensyn

Neparvis må ikke administreres sammen med en ACE-hæmmer (angiotensinkonverterende enzym) eller en angiotensin-II-receptorblokker (ARB). På grund af mulig risiko for angioødem, må behandling med Neparvis ikke startes før mindst 36 timer efter, at behandling med en ACE-hæmmer er afbrudt (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Biotilgængeligheden af valsartan-komponenten i Neparvis er højere end biotilgængeligheden af valsartan i andre markedsførte tabletformuleringer (se pkt. 5.2).

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage den efterfølgende dosis på det planlagte tidspunkt.

Hjertesvigt hos pædiatriske patienter

Tabel 1 viser den anbefalede dosis til pædiatriske patienter. Den anbefalede dosis bør tages oralt to gange dagligt. Dosis bør øges hver 2.-4. uge til måldosis, i det omfang patienten tolererer det.

Den laveste anbefalede dosis er 6 mg/6 mg. Dosis kan rundes op eller ned til den nærmeste kombination af fulde 6 mg/6 mg og/eller 15 mg/16 mg kapsler. Når dosis rundes op eller ned i optitreringsfasen bør der tages hensyn til at sikre en progressive stigning til måldosis.

Til patienter, der vejer mere end 40 kg, kan Neparvis filmovertrukne tabletter anvendes.

Tabel 1 Anbefalet dosistitrering

Patientvægt	Administreres to gange dagligt			
	Halvdelen af startdosis*	Startdosis	Mellemliggende dosis	Måldosis
Pædiatriske patienter, der vejer under 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pædiatriske patienter, der vejer mindst 40 kg, men under 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pædiatriske patienter, der vejer mindst 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Halvdelen af startdosis anbefales til patienter, som ikke har taget en ACE-hæmmer eller en ARB, eller som har taget lave doser af disse lægemidler, patienter med nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) samt patienter, som har moderat nedsat leverfunktion (se oplysningerne om særlige populationer).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg og 3,1 mg/kg henviser til den kombinerede mængde af sacubitril og valsartan og bør gives som granulat.

Hos patienter, som ikke i øjeblikket tager en ACE-hæmmer eller en ARB, eller som tager lavere doser af disse lægemidler, anbefales halvdelen af startdosis. Hos pædiatriske patienter, som vejer 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdosis på 0,8 mg/kg to gange dagligt (givet som granulat). Efter påbegyndelse af behandlingen bør dosis øges til standard startdosis i henhold til den anbefalede dosistitrering i tabel 1 og justeres hver 3.-4. uge.

Eksempelvis bør en pædiatrisk patient, der vejer 25 kg, og som ikke tidligere har taget en ACE-hæmmer, starte med halvdelen af standard startdosis, hvilket svarer til 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) to gange dagligt givet som granulat. Efter afrunding til det nærmeste antal fulde kapsler svarer dette til 2 kapsler á 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan to gange dagligt.

Behandling må ikke påbegyndes hos patienter med et serumkaliumniveau $> 5,3$ mmol/l eller med systolisk blodtryk (SBT) < 5 -percentilen for patientens alder. Hvis patienten oplever tolerabilitetsproblemer (SBT < 5 -percentilen for patientens alder, symptomatisk hypotension, hyperkaliæmi, nedsat nyrefunktion), anbefales justering af samtidigt administrerede lægemidler, midlertidig nedtitrering eller seponering af Neparvis (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion.

Halvdelen af startdosis bør overvejes hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30-60 ml/min/1,73m²). Da der er meget begrænset klinisk erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 5.1), skal Neparvis anvendes med forsigtighed og halvdelen af startdosis anbefales. Hos pædiatriske patienter, som vejer 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdosis på 0,8 mg/kg to gange dagligt. Efter påbegyndelse bør dosis øges i henhold til den anbefalede dosistitrering hver 2.-4. uge.

Der er ingen erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og Neparvis anbefales ikke.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet, når Neparvis gives til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A).

Der er begrænset klinisk erfaring hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) eller med aspartattransaminase (ASAT)/ alanintransaminase (ALAT)-værdier mere end to gange den øvre grænse for normalværdier. Neparvis skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter, og halvdelen af startdosis anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pædiatriske patienter, som vejer 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdosis på 0,8 mg/kg to gange dagligt. Efter påbegyndelse bør dosis øges i henhold til den anbefalede dosistitrering hver 2.-4. uge.

Neparvis er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Neparvis' sikkerhed og virkning hos børn under 1 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Til oral anvendelse.

Neparvis granulat administreres ved at åbne kapslen og drysse indholdet på en lille mængde blød mad (1-2 teskefulde). Maden med granulatet skal straks indtages. Patienten kan få enten 6 mg/6 mg (hvid overdel) eller 15 mg/16 mg (gul overdel) kapsler eller begge for at opnå den påkrævede dosis (se pkt. 6.6). Kapslen må ikke sluges. Den tomme kapsel skal kasseres efter brug og må ikke sluges.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Brug sammen med ACE-hæmmere (se pkt. 4.4 og 4.5). Neparvis må ikke indgives før 36 timer efter behandling med ACE-hæmmer er afbrudt.
- Kendt angioødem i anamnesen i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hæmmer eller ARB (se pkt. 4.4).
- Arvet eller idiopatisk angioødem (se pkt. 4.4).
- Brug sammen med lægemidler indeholdende aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase (se pkt. 4.2).
- Andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

- På grund af en øget risiko for angioødem er en kombination af sacubitril/valsartan og en ACE-hæmmer kontraindiceret (se pkt. 4.3). Sacubitril/valsartan må ikke påbegyndes før 36 timer efter indtagelse af den sidste dosis ACE-hæmmer. Hvis behandling med sacubitril/valsartan afbrydes, må behandling med ACE-hæmmer ikke påbegyndes før 36 timer efter sidste dosis sacubitril/valsartan (se pkt. 4.2, 4.3, og 4.5).
- Det frarådes at give sacubitril/valsartan sammen med en direkte reninhæmmer som fx aliskiren (se pkt. 4.5). En kombination af sacubitril/valsartan og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3 og 4.5).
- Neparvis indeholder valsartan og må derfor ikke gives sammen med et andet lægemiddel indeholdende en ARB.

Hypotension

Behandling må ikke initieres, medmindre SBT er ≥ 100 mmHg hos voksne patienter eller SBT er ≥ 5 -percentilen for alderen hos pædiatriske patienter. Der er ikke udført studier hos patienter med SBT under disse værdier (se pkt. 5.1). Der er forekommet symptomatisk hypotension hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan i kliniske studier (se pkt. 4.8), især hos patienter ≥ 65 år, patienter med nyresygdom og patienter med lavt SBT (<112 mmHg.). Ved behandlingsstart eller under dosistitrering med sacubitril/valsartan bør blodtrykket monitoreres regelmæssigt. Ved forekomst af hypotension anbefales midlertidig nedtitrering eller seponering af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.2). Det bør overvejes at justere dosis af diuretika, samtidigt administrerede antihypertensiva og hypotensionsbehandling af andre årsager (fx hypovolæmi). Risiko for symptomatisk hypotension er størst, hvis patienten har hypovolæmi fx forårsaget af behandling med diuretika, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Hyponatriæmi og/eller hypovolæmi bør korrigeres før behandling med sacubitril/valsartan påbegyndes. En sådan korrektiv handling skal opvejes omhyggeligt over for risikoen for væske-overload.

Nedsat nyrefunktion

Vurdering af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere måling af nyrefunktionen. Patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion har større risiko for at udvikle hypotension (se pkt. 4.2). Der er meget begrænset klinisk erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret GFR <30 ml/min/1,73m²), og disse patienter kan være i størst fare for hypotension (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og sacubitril/valsartan anbefales ikke.

Forværring af nyrefunktionen

Brug af sacubitril/valsartan kan være forbundet med nedsat nyrefunktion. Risikoen kan være forøget ved dehydrering eller brug sammen med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) (se pkt. 4.5). Nedditering bør overvejes hos patienter, som udvikler klinisk signifikant fald i nyrefunktionen.

Hyperkaliæmi

Behandling bør ikke initieres, hvis serum-kalium-niveauet er $>5,4$ mmol/l hos voksne patienter og $>5,3$ mmol/l hos pædiatriske patienter. Anvendelse af sacubitril/valsartan kan være forbundet med en øget risiko for hyperkaliæmi, selvom hypokaliæmi også kan forekomme (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere serumkalium, især hos patienter, som har risikofaktorer som fx nedsat nyrefunktion, diabetes mellitus eller hypoaldosteronisme, eller som er på en diæt med højt kaliumindhold, eller som behandles med mineralokortikoidantagonister (se pkt. 4.2). Hvis patienter får klinisk signifikant hyperkaliæmi, anbefales justering af samtidigt administrerede lægemidler eller midlertidig nedditering eller seponering. Hvis serumkaliumniveauet er $>5,4$ mmol/l, bør seponering overvejes.

Angioødem

Der er forekommet angioødem hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan. Ved forekomst af angioødem skal sacubitril/valsartan straks seponeres, og der skal iværksættes passende behandling og monitorering, indtil der er opnået komplet og vedvarende ophør af symptomer. Næparvis må ikke gives igen. I de tilfælde af verificeret angioødem, hvor hævelsen var begrænset til ansigt og læber, ophørte tilstanden normalt uden behandling, men anvendelse af antihistaminer mildnede symptomerne.

Angioødem forbundet med larynxødem kan være fatalt. Hvor tunge, glottis eller larynx er omfattet med risiko for luftvejsobstruktion, skal der straks iværksættes passende behandling, fx adrenalinopløsning 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) og/eller foranstaltninger nødvendige for at sikre frie luftveje.

Der er ikke udført studier hos patienter med angioødem i anamnesen. Da de kan have en højere risiko for angioødem, skal der udvises forsigtighed, hvis sacubitril/valsartan anvendes til disse patienter. Sacubitril/valsartan er kontraindiceret hos patienter, som tidligere har oplevet angioødem relateret til ACE-hæmmere, til behandling med ARB eller med arvelig eller idiopatisk angioødem (se pkt. 4.3).

Patienter af afrikansk oprindelse har øget følsomhed for udvikling af angioødem (se pkt. 4.8).

Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorantagonister, herunder valsartan (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorantagonister. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør sacubitril/valsartan seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

Patienter med renal arteriostenose

Sacubitril/valsartan kan øge mængden af serumkreatinin og urinstof i blodet hos patienter med bilateral eller unilateral renal arteriostenose. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med renal arteriostenose, og det anbefales at monitorere nyrefunktionen.

Patienter med New York Heart Association (NYHA) klasse IV

Der skal udvises forsigtighed ved påbegyndelse af behandling med sacubitril/valsartan hos patienter med NYHA klasse IV, da der er begrænset klinisk erfaring hos denne population.

B-type natriuretisk peptid (BNP)

BNP er ikke egnet som markør for hjertesvigt hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan, da dette er et neprilysinsubstrat (se pkt. 5.1).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er begrænset klinisk erfaring hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) eller med ASAT/ALAT-værdier mere end to gange det dobbelte af den øvre grænse for normalværdier. Eksponering kan være forøget og sikkerheden er ikke kendt hos disse patienter. Forsigtighed er derfor anbefalet ved anvendelse hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). Sacubitril/valsartan er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose og cholestase (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Psykkiske forstyrrelser

Psykkiske hændelser såsom hallucinationer, paranoia og søvnforstyrrelser er i sammenhæng med psykotiske tilfælde blevet forbundet med anvendelse af sacubitril/valsartan. Hvis en patient oplever sådanne hændelser, bør seponering af behandlingen med sacubitril/valsartan overvejes.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 97 mg/103 mg dosis, dvs, det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner som fører til kontraindikation

ACE-hæmmere

Anvendelse af sacubitril/valsartan sammen med ACE-hæmmere er kontraindiceret, da samtidig hæmning af neprilysin (NEP) og ACE kan øge risikoen for angioødem. Sacubitril/valsartan må ikke påbegyndes før 36 timer efter indtagelse af den sidste dosis ACE-hæmmer. Behandling med ACE-hæmmer må ikke påbegyndes før 36 timer efter den sidste dosis sacubitril/valsartan (se pkt. 4.2 og 4.3).

Aliskiren

Anvendelse af sacubitril/valsartan sammen med lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3). Kombination af sacubitril/valsartan med direkte reninhæmmere som fx aliskiren frarådes (se pkt. 4.4). Kombination af sacubitril/valsartan med aliskiren er muligvis forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som fx hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Interaktioner som medfører at samtidig anvendelse frarådes

Da sacubitril/valsartan indeholder valsartan, bør det ikke anvendes sammen med et andet lægemiddel indeholdende en ARB (se pkt 4.4).

Interaktioner der kræver forsigtighed

OATP1B1- og OATP1B3-substrater, fx statiner

In vitro data tyder på, at sacubitril hæmmer OATP1B1- og OATP1B3-transportører. Neparvis kan derfor øge den systemiske eksponering af OATP1B1- og OATP1B3-substrater som fx statiner. Anvendelse sammen med sacubitril/valsartan øgede $C_{\max}$ af atorvastatin og dets metabolitter op til 2 gange og AUC op til 1,3 gange. Der skal udvises forsigtighed, når sacubitril/valsartan anvendes sammen med statiner. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant interaktion ved kombinationsbehandling med simvastatin og Neparvis.

PDE-5-hæmmere inklusive sildenafil

Tillæg af en enkelt dosis sildenafil til sacubitril/valsartan ved *steady state* hos patienter med hypertension var forbundet med signifikant højere blodtryksnænkning sammenlignet med administration af sacubitril/valsartan alene. Der skal derfor udvises forsigtighed, når sildenafil eller anden PDE-5-hæmmer initieres hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan.

Kalium

Anvendelse sammen med kaliumbesparende diuretika (triamteren, amilorid), mineralokortikoid-antagonister (fx spironolacton, eplerenon), kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre stoffer (som fx heparin) kan føre til forhøjelse af serumkalium og forhøjelse af serumkreatinin. Det anbefales at monitorere serumkalium, hvis sacubitril/valsartan administreres sammen med disse stoffer (se pkt. 4.4).

Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDer) inklusive selektive cyclooxygenase-2 (COX-2)-hæmmere

Anvendelse af sacubitril/valsartan sammen med NSAIDer kan hos ældre patienter, patienter med væskemangel (inklusive dem som er i diuretisk behandling) eller patienter med kompromitteret nyrefunktion medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen. Det anbefales derfor at overvåge nyrefunktionen ved start eller ved ændring af behandlingen hos patienter, der får sacubitril/valsartan og samtidig tager NSAID (se pkt. 4.4).

Lithium

Der er rapporteret reversibelt forhøjede serumkoncentrationer og toksicitet af lithium ved administration af lithium sammen med ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister inklusive sacubitril/valsartan. Denne kombination kan derfor ikke anbefales. Hvis det vurderes, at kombinationen er nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af lithiumniveauet i blodet. Hvis der også gives et diuretikum, kan risikoen for lithiumtoksicitet være yderligere øget.

Furosemid

Samtidig indgift af sacubitril/valsartan og furosemid har ingen indvirkning på sacubitril/valsartan farmakokinetik, men reducerede $C_{\max}$ og AUC for furosemid med henholdsvis 50 % og 28 %. Mens der ikke var nogen relevant ændring i urinvolumen, var urinsekretionen af natrium reduceret i mellem 4 og 24 timer efter samtidig administration. Den gennemsnitlige daglige dosis af furosemid var uændret fra baseline til slutningen af PARADIGM-HF-studiet hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan.

Nitrater, fx nitroglycerin

Der var ingen interaktion mellem sacubitril/valsartan og intravenøst indgivet nitroglycerin med hensyn til blodtryksnedsættelse. Samtidig indgift af nitroglycerin og sacubitril/valsartan var ledsaget af en behandlingsforskel i hjerterefrekvensen på 5 slag/minut sammenlignet med indgift af nitroglycerin alene. En lignende virkning på hjerterefrekvensen kan forekomme, når sacubitril/valsartan anvendes sammen med nitrater i sublingual, oral eller transdermal form. Som udgangspunkt er dosisjustering ikke nødvendig.

OATP- og MRP2-transportproteiner

Den aktive metabolit af sacubitril (LBQ657) og valsartan er OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3 substrater; valsartan er også et MRP2-substrat. Det er derfor muligt, at anvendelse af sacubitril/valsartan sammen med hæmmere af OATP1B1, OATP1B3 og OAT3 (fx rifampicin, ciclosporin), OAT1 (fx tenofovir, cidofovir) eller MRP2 (fx ritonavir) kan øge den systemiske eksponering af LBQ657 eller valsartan. Der skal udvises passende forsigtighed, når samtidig behandling med sådanne lægemidler startes eller afsluttes.

Metformin

Samtidig indgift af sacubitril/valsartan og metformin reducerede både $C_{\max}$ og AUC for metformin med 23 %. Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke. Ved start af behandling med sacubitril/valsartan hos patienter, der får metformin, skal patientens kliniske status derfor vurderes.

Ingen signifikant interaktion

Der er ikke observeret klinisk relevant interaktion, når sacubitril/valsartan blev givet sammen med digoxin, warfarin, hydrochlorthiazid, amlodipin, omeprazol, carvedilol, eller en kombination af levonorgestrel/ethinyl østradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Sacubitril/valsartan anbefales ikke i det første trimester af graviditet og er kontraindiceret i det andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.3).

Valsartan

Epidemiologisk data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. En let forhøjet risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af ARB, men lignende risici kan eksistere for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med ARB vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med ARB afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes. Eksponering for behandling med ARB under andet og tredje trimester er kendt for at medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi).

Hvis eksponering for ARB er sket fra andet trimester af graviditeten, anbefales det at udføre ultralydsundersøgelse af nyrefunktion og kranie. Spædbørn hvis mødre har taget ARB bør observeres tæt for hypotension (se pkt. 4.3).

Sacubitril

Der er ingen data vedrørende anvendelse af sacubitril hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Sacubitril/valsartan

Der er ingen data vedrørende anvendelse af sacubitril/valsartan hos gravide kvinder. Dyrestudier med sacubitril/valsartan har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Begrænsede data viser, at sacubitril og dets aktive metabolit LBQ657 udskilles i human mælk i meget små mængder med en estimeret relativ dosis til spædbørn på 0,01 % for sacubitril og 0,46 % for den aktive metabolit LBQ657 når administreret til ammende kvinder ved en dosis på 24 mg/26 mg sacubitril/valsartan to gange dagligt. I de samme data var valsartan under detektionsgrænsen. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af sacubitril/valsartan på det ammede barn. På grund af den potentielle risiko for bivirkninger hos de ammede nyfødte/spædbørn, anbefales Neparvis ikke til ammende kvinder.

Fertilitet

Virkningen af sacubitril/valsartan på human fertilitet er ikke undersøgt. Studier hos han- og hunrotter viste ikke skadelige virkninger på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sacubitril/valsartan påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der lejlighedsvis kan opstå svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger hos voksne ved behandling med sacubitril/valsartan var hypotension (17,6 %), hyperkaliæmi (11,6 %) og nedsat nyrefunktion (10,1 %) (se pkt. 4.4).

Angioødem blev rapporteret hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan (0,5 %) (se beskrivelse af udvalgte bivirkninger).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er ordnet efter systemorganklasse og derefter efter frekvens med de hyppigste først baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjældent ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Tabel 2 Liste over bivirkninger

Systemorganklasse	Foretrukken betegnelse	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Anæmi	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Hyperkaliæmi*	Meget almindelig
	Hypokaliæmi	Almindelig
	Hypoglykæmi	Almindelig
	Hyponatræmi	Ikke almindelig
Psykkiske forstyrrelser	Hallucinationer**	Sjældent
	Søvnforstyrrelser	Sjældent
	Paranoia	Meget sjældent
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig
	Synkope	Almindelig
	Postural svimmelhed	Ikke almindelig
	Myoklonus	Ikke kendt
Øre og labyrint	Vertigo	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypotension*	Meget almindelig
	Ortostatisk hypotension	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
	Gastritis	Almindelig
	Intestinalt angioødem	Meget sjældent
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Angioødem*	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Nedsat nyrefunktion*	Meget almindelig
	Nyresvigt (nyresvigt, akut nyresvigt)	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Almindelig
	Asteni	Almindelig

*Se beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

**Inklusive auditive og visuelle hallucinationer.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Angioødem

Der er forekommet angioødem hos patienter behandlet med sacubitril/valsartan. I PARADIGM-HF blev angioødem rapporteret hos 0,5 % af patienter behandlet med sacubitril/valsartan sammenlignet med 0,2 % hos patienter behandlet med enalapril. Frekvensen af angioødem var højere hos patienter af afrikansk oprindelse behandlet med sacubitril/valsartan (2,4 %) og enalapril (0,5 %) (se pkt. 4.4).

Hyperkaliæmi og serum-kalium

I PARADIGM-HF forekom hyperkaliæmi og serumkaliumkoncentrationer på $> 5,4$ mmol/l hos henholdsvis 11,6 % og 19,7 % af patienter behandlet med sacubitril/valsartan og henholdsvis 14,0 % og 21,1 % af patienter behandlet med enalapril.

Blodtryk

I PARADIGM-HF forekom hypotension og klinisk relevant lavt systolisk blodtryk (<90 mmHg og reduktion fra *baseline* på >20 mmHg) hos henholdsvis 17,6 % og 4,76 % af patienter behandlet med sacubitril/valsartan sammenlignet med henholdsvis 11,9 % og 2,67 % af patienter behandlet med enalapril.

Nedsat nyrefunktion

I PARADIGM-HF forekom nedsat nyrefunktion hos 10,1 % af patienter behandlet med sacubitril/valsartan og hos 11,5 % af patienter behandlet med enalapril.

Pædiatrisk population

I PANORAMA-HF-studiet blev sikkerheden af sacubitril/valsartan vurderet i et randomiseret, aktivt-kontrolleret 52-ugers studie med 375 pædiatriske patienter med hjertesvigt (HF) i alderen 1 måned til <18 år sammenlignet med enalapril. De 215 patienter, der overgik til det langvarige åbne forlængelsesstudie (PANORAMA-HF OLE) blev behandlet i 2,5 år (median) og op til 4,5 år. Den observerede sikkerhedsprofil i begge studier var svarende til den, der observeres hos voksne patienter. Der er begrænsede sikkerhedsdata om patienter i alderen 1 måned til <1 år.

Der er begrænsede sikkerhedsdata om pædiatriske patienter med moderat nedsat leverfunktion eller moderat til svært nedsat nyrefunktion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger begrænsede data vedrørende overdosering hos mennesker. En enkelt dosis på 583 mg sacubitril/617 mg valsartan og gentagne doser på 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dage) blev undersøgt hos voksne frivillige forsøgspersoner og var veltolererede.

Det mest sandsynlige symptom på overdosering er hypotension på grund af sacubitril/valsartan blodtrykssænkende virkning. Der bør iværksættes symptomatisk behandling.

På grund af høj proteinbinding er det usandsynligt, at lægemidlet kan fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet; angiotensin-II-receptor blokkere (ARBs), andre kombinationer, ATC-kode: C09DX04

Virkningsmekanisme

Sacubitril/valsartan udøver virkningsmekanismen af en angiotensinreceptor-neprilysin-hæmmer idet LBQ657, som er den aktive metabolit af prodrugget sacubitril, hæmmer neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) samtidig med, at valsartan blokerer angiotensin II type-1 (AT1) receptoren. Sacubitril/valsartan komplementære kardiovaskulære fordele hos patienter med hjertesvigt forklares med, at peptider, som nedbrydes af neprilysin, som fx natriuretiske peptider (NP), øges ved hjælp af LBQ657 samtidigt med, at de virkninger, som forårsages af angiotensin II, hæmmes ved hjælp af valsartan. NP'er udøver deres virkning ved at aktivere membranbundne guanylylcyclasekoblede receptorer, hvilket fører til øgede koncentrationer af den sekundære messenger cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP), hvilket kan resultere i vasodilatation, natriurese og diurese, øget glomerulær filtrationshastighed og renal blodgennemstrømning, hæmning af renin- og aldosteronfrigivelse, reduktion af sympatisk aktivitet og anti-hypertrofisk og anti-fibrotisk virkning fremmes.

Valsartan hæmmer angiotensin IIs skadelige virkninger på hjerte-kar og nyrer ved en selektiv blokering af AT1-receptoren og ved også at hæmme angiotensin II-afhængig aldosteronfrigivelse. Dette forhindrer vedvarende aktivering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som ville forårsage vasokonstriktion, renal natrium- og væskeretention, aktivering af cellevækst og proliferation med deraf følgende mangelfuld kardiovaskulær remodellering.

Farmakodynamisk virkning

De farmakodynamiske virkninger af sacubitril/valsartan blev evalueret efter administration af en enkeltdosis og gentagne doser hos raske forsøgspersoner og patienter med hjertesvigt, og stemmer overens med samtidig neprilysinhæmning og RAAS-blokade. I et 7-dages valsartankontrolleret studie hos patienter med nedsat uddrivningsfraktion (HFrEF), resulterede administration af sacubitril/valsartan i en initial øgning i natriurese, øget urin cGMP og sænkede plasmakoncentrationer af MR-proANP (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide) og NT-proBNP (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide) sammenlignet med valsartan. I et 21-dages studie hos HFrEF-patienter øgede sacubitril/valsartan urin ANP og cGMP, og plasma cGMP, og mindskede plasma NT-proBNP, aldosteron og endothelin-1 sammenlignet med baseline. AT1-receptoren blev også blokeret, vist ved øget plasmareninaktivitet og øgede plasmareninkoncentrationer. I PARADIGM-HF-studiet mindskede sacubitril/valsartan plasma NT-proBNP og øgede plasma BNP og urin cGMP sammenlignet med enalapril. I PANORAMA-HF-studiet blev der observeret en reduktion i NT-proBNP i uge 4 og 12 for sacubitril/valsartan (40,2 % og 49,8 % og enalapril (18,0 % og 44,9 %) sammenlignet med baseline. NT-proBNP-niveauerne fortsatte med at falde gennem hele studiets varighed, med en reduktion på 65,1 % for sacubitril/valsartan og 61,6 % for enalapril i uge 52 sammenlignet med baseline. BNP er ikke egnet som biomarkør for hjertesvigt hos patienter i behandling med sacubitril/valsartan, da BNP er et neprilysinsubstrat (se pkt. 4.4). NT-proBNP er ikke et neprilysinsubstrat og er derfor bedre egnet som biomarkør.

I et omhyggeligt QT_c-studie hos raske, frivillige mænd havde enkeltdoser på sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan og 583 mg sacubitril/617 mg valsartan ingen virkning på hjertets repolarisation.

Neprilysin er et af mange enzymer, som er involveret i udskillelsen af amyloid- β (A β) fra hjerne og cerebrospinalvæske (CSF). Administration af sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan en gang daglig i 2 uger til raske forsøgspersoner var forbundet med en øgning i CSF A β 1-38 sammenlignet med placebo, der var ingen ændringer i koncentrationerne af CSF A β 1-40 og 1-42. Den kliniske relevans af dette fund er ukendt (se pkt. 5.3).

Klinisk virkning og sikkerhed

Styrkerne på 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg henviser i nogle publikationer til 50, 100 og 200 mg.

PARADIGM-HF

Det pivotale fase-III studie, PARADIGM-HF, var et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet studie hos 8 442 patienter, hvori sacubitril/valsartan blev sammenlignet med enalapril, begge blev givet til voksne patienter med kronisk hjertesvigt NYHA klasse II-IV og nedsat uddrivningsfraktion (venstre ventrikel ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 40 %, som senere blev ændret til ≤ 35 %) i tillæg til anden behandling for hjertesvigt. Det primære endepunkt var en kombination af kardiovaskulær (CV) død eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt (HF). Patienter med SBT < 100 mmHg, svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) og svært nedsat leverfunktion blev ekskluderet ved screening og er derfor ikke studeret prospektivt.

Forud for deltagelse i studiet var patienterne velbehandlede på standardbehandling, som inkluderede ACE-hæmmere/ARBer (> 99 %), betablokkere (94 %), mineralokortikoidantagonister (58 %) og diuretika (82 %). Den gennemsnitlige opfølgningsperiode var 27 måneder, og patienterne blev behandlet i op til 4,3 år.

Patienterne skulle afbryde deres eksisterende ACE-hæmmer- eller ARB-behandling og indgå i en sekventiel enkeltblindet run-in periode, i hvilken de blev behandlet med 10 mg enalapril 2 gange daglig efterfulgt af enkeltblindet behandling med sacubitril/valsartan 100 mg 2 gange daglig stigende til 200 mg 2 gange daglig (se pkt. 4.8 angående afbrydelser i denne periode). De blev derefter randomiseret til den dobbeltblindede studieperiode, i hvilken de fik enten 200 mg sacubitril/valsartan 2 gange daglig eller 10 mg enalapril 2 gange daglig [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

Studiepopulationens gennemsnitsalder var 64 år, og 19 % var 75 år eller ældre. På randomiseringstidspunktet var 70 % af patienterne i NYHA klasse II, 24 % var i klasse III, og 0,7 % var i klasse IV. Den gennemsnitlige LVEF var 29 %, og der var 963 (11,4 %) patienter med LVEF > 35 % og ≤ 40 % ved *baseline*.

I sacubitril/valsartan-gruppen var 76 % af patienterne stadigvæk på måldosis 200 mg 2 gange daglig ved afslutningen af forsøget (gennemsnitlig daglig dosis på 375 mg). I enalaprilgruppen var 75 % af patienterne stadigvæk på måldosis 10 mg 2 gange daglig ved afslutningen af forsøget (gennemsnitlig daglig dosis på 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan viste overlegenhed over for enalapril, idet risiko for kardiovaskulær død eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt blev mindsket til 21,8 % sammenlignet med 26,5 % hos de enalaprilbehandlede patienter. Den absolutte risikoreduktion var 4,7 % for samlet CV død eller hospitalsindlæggelse på grund af HF, 3,1 % for CV død alene og 2,8 % for første hospitalisering på grund af HF. Den relative risikoreduktion var 20 % *versus* enalapril (se Tabel 3). Denne virkning sås tidligt og varede ved gennem hele studieperioden (se Figur 1). Begge komponenter havde indflydelse på risikoreduktionen. Pludselig død udgjorde 45 % af de kardiovaskulære dødsfald og blev reduceret med 20 % hos sacubitril/valsartan-behandlede patienter sammenlignet med enalaprilbehandlede patienter (hazard ratio [HR] 0,80, p=0,0082). Pumpesvigt udgjorde 26 % af de kardiovaskulære dødsfald og blev reduceret med 21 % hos sacubitril/valsartan-behandlede patienter sammenlignet med enalaprilbehandlede patienter (HR 0,79, p=0,0338).

Risikoreduktionen var konstant på tværs af subgrupper inklusive: køn, alder, race, geografi, NYHA-klasse (II/III), uddrivningsfraktion, nyrefunktion, tidligere diabetes eller hypertension, tidligere behandling for hjertesvigt og hjerteflimmer.

Sacubitril/valsartan forbedrede overlevelse med en signifikant reduktion i generel dødelighed på 2,8 % (sacubitril/valsartan, 17 %, enalapril, 19,8 %). Den relative risikoreduktion var 16 % sammenlignet med enalapril (se Tabel 3).

Tabel 3 Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunkt, dets komponenter og generel dødelighed over en gennemsnitlig opfølgningstid på 27 måneder

	Sacubitril/ valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Hazard ratio (95% CI)	Relativ risiko- reduktion	p-værdi ***
Primært samlet endepunkt for CV død og hospitalsindlæggelse ved hjertesvigt*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Individuelle komponenter af det primære endepunkt					
CV død**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Første hospitalsindlæggelse ved hjertesvigt	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Sekundært endepunkt					
Total dødelighed	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

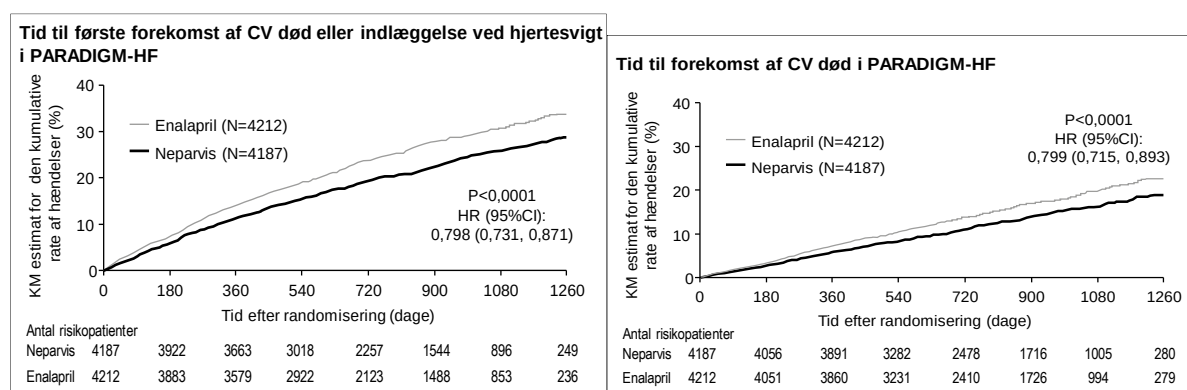
*Det primære endepunkt blev defineret som tid til første hændelse af CV død eller hospitalisering på grund af HF.

** CV død inkluderede alle patienter som døde op til cut-off dato uafhængigt af tidligere hospitalsindlæggelse.

***En-sidet p-værdi

[#] Fuldt analysesæt

Figur 1 Kaplan-Meier kurver for det primære samlede endepunkt og komponenten CV død



TITRATION

TITRATION var et 12-ugers sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos 538 patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA klasse II-IV) og systolisk dysfunktion (venstre ventrikel ejektionsfraktion ≤ 35 %), som ikke tidligere havde fået ACE-hæmmer eller ARB-behandling, eller som var på varierende doser af ACE-hæmmere eller ARB'er før studiestart. Patienterne fik en startdosis på 50 mg sacubitril/valsartan 2 gange daglig, og blev titreret op til 100 mg 2 gange daglig, derefter til måldosis på 200 mg 2 gange daglig med enten et 3-ugers eller 6-ugers regime.

Flere patienter, som ikke tidligere havde været behandlet med ACE-hæmmer eller ARB, eller som var på lavdosisbehandling (svarende til <10 mg enalapril/dag), kunne opnå og vedligeholde 200 mg sacubitril/valsartan ved optitrering over 6 uger (84,8 %) *versus* 3 uger (73,6 %). Samlet nåede 76 % af patienterne op på sacubitrils/valsartans måldosis 200 mg to gange daglig og kunne vedligeholde den uden afbrydelse eller nedtitrering i studieperioden på 12 uger.

Pædiatrisk population

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, et fase 3-studie, var et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet studie, som sammenlignede sacubitril/valsartan og enalapril hos 375 pædiatriske patienter i alderen 1 måned til <18 år med hjertesvigt som følge af systemisk systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (LVEF ≤ 45 % eller en forkortningsfraktion $\leq 22,5$ %). Det primære formål var at fastlægge, hvorvidt sacubitril/valsartan var overlegent i forhold til enalapril hos pædiatriske HF-patienter over en behandlingsperiode på 52 uger baseret på et globalt rangeret endepunkt. Det primære globale rangerede endepunkt blev udledt ved at rangere patienterne (værste til bedste udfald) på baggrund af kliniske hændelser såsom dødsfald, initiering af mekanisk livsbevarende udstyr, opføring på venteliste til akut hjertetransplantation, forværret hjertesvigt, målinger af funktionel kapacitet (NYHA/ROSS-scorer) og patientrapporterede HF-symptomer (*Patient Global Impression Scale* [PGIS]). Patienter med systemiske højre ventrikler eller enkelte ventrikler og patienter med restriktiv eller hypertrofisk kardiomyopati blev ekskluderet fra studiet. Den tilsigtede vedligeholdelsesdosis af sacubitril/valsartan var 2,3 mg/kg to gange dagligt hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned til <1 år og 3,1 mg/kg to gange dagligt hos patienter i alderen 1 år til <18 år, med en maksimal dosis på 200 mg to gange dagligt. Den tilsigtede vedligeholdelsesdosis af enalapril var 0,15 mg/kg to gange dagligt hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned til <1 år og 0,2 mg/kg to gange dagligt hos patienter i alderen 1 år til <18 år, med en maksimal dosis på 10 mg to gange dagligt.

I studiet var 9 patienter i alderen 1 måned til <1 år, 61 patienter var i alderen 1 år til <2 år, 85 patienter var i alderen 2 år til <6 år og 220 patienter var i alderen 6 til <18 år. Ved baseline var 15,7 % af patienterne i NYHA/ROSS klasse I, 69,3 % var i klasse II, 14,4 % var i klasse III, og 0,5 % var i klasse IV. Den gennemsnitlige LVEF var 32 %. De mest almindelige underliggende årsager til hjertesvigt var relaterede til kardiomyopati (63,5 %). Forud for deltagelse i studiet blev patienterne oftest behandlet med ACE-hæmmere/ARB (93 %), betablokkere (70 %), aldosteronantagonister (70 %) og diuretika (84 %).

Det primære globale rangerede endepunkt, *Mann-Whitney Odds*, var 0,907 (95 % CI 0,72; 1,14) numerisk til fordel for sacubitril/valsartan (se tabel 4). Sacubitril/valsartan og enalapril viste sammenlignelige kliniske relevante forbedringer i de sekundære endepunkter for NYHA/ROSS-klasser og ændring i PGIS-score sammenlignet med *baseline*. I uge 52 var ændringerne i NYHA/ROSS funktionel klasse i forhold til *baseline* forbedret hos 37,7 % og 34,0 %, uændret hos 50,6 % og 56,6 % samt forværret hos 11,7 % og 9,4 % af patienterne for henholdsvis sacubitril/valsartan og enalapril. Tilsvarende var ændringerne i PGIS-score i forhold til *baseline* forbedret hos 35,5 % og 34,8 %, uændret hos 48,0 % og 47,5 % samt forværret hos 16,5 % og 17,7 % af patienterne for henholdsvis sacubitril/valsartan og enalapril. NT-proBNP blev væsentligt reduceret i forhold til baseline i begge behandlingsgrupper. Størrelsen af reduktionen af NT-proBNP med Neparvis var sammenlignelig med den, der blev observeret hos voksne patienter med hjertesvigt i PARADIGM-HF. På grund af sacubitril/valsartan forbedrede udfald og reducerede NT-proBNP i PARADIGM-HF, blev reduktionerne i NT-proBNP sammen med de symptomatiske og funktionelle forbedringer i forhold til baseline, der blev set i PANORAMA-HF, anset for at være et rimeligt grundlag for at konkludere, at der var kliniske fordele hos pædiatriske patienter med hjertesvigt. Der var for få patienter under 1 år til at evaluere virkningen af sacubitril/valsartan hos denne aldersgruppe.

Tabel 4 Behandlingseffekt for det primære globale rangerede endepunkt i PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Behandlingseffekt
Primært globalt rangeret endepunkt	Sandsynlighed for fordelagtigt resultat (%)*	Sandsynlighed for fordelagtigt resultat (%)*	Odds** (95 % CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*Sandsynlighed for fordelagtigt resultat eller *Mann-Whitney* sandsynlighed (MWP) for den givne behandling blev estimeret baseret på procentdelen af gevinster i parvise sammenligninger på den globale rangscore mellem sacubitril/valsartan-behandlede patienter og enalapril-behandlede patienter (hver højere score tæller som ét *win*, og hver lige score tæller som et halvt *win*).

**Mann-Whitney Odds blev beregnet som den estimerede MWP for enalapril divideret med den estimerede MWP for sacubitril/valsartan, med odds <1 til fordel for sacubitril/valsartan og >1 til fordel for enalapril.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Valsartan indeholdt i sacubitril/valsartan har en højere biotilgængelighed end valsartan i andre markedsførte tabletformuleringer; 26 mg, 51 mg og 103 mg valsartan i sacubitril/valsartan svarer til henholdsvis 40 mg, 80 mg og 160 mg valsartan i andre markedsførte tabletformuleringer.

Pædiatrisk population

Sacubitrils/valsartans farmakokinetik blev undersøgt hos pædiatriske patienter med hjertesvigt i alderen 1 måned til <1 år og 1 år til <18 år og det indikerede, at sacubitrils/valsartans farmakokinetiske profil er den samme hos pædiatriske og voksne patienter.

Voksen population

Absorption

Efter oral administration omdannes sacubitril/valsartan til valsartan og prodrugget sacubitril. Sacubitril metaboliseres videre til den aktive metabolit LBQ657. Peak plasmakoncentrationerne opnås efter henholdsvis 2 timer, 1 time og 2 timer. Den absolutte orale biotilgængelighed af sacubitril og valsartan er bestemt til højere end hhv. 60 % og 23 %.

Efter indgift 2 gange daglig med sacubitril/valsartan, nås *steady-state* niveauer af sacubitril, LBQ657 og valsartan på 3 dage. Sacubitril og valsartan akkumuleres ikke signifikant under *steady-state*, mens LBQ657 akkumuleres 1,6 gange. Administration sammen med mad har ingen klinisk signifikant indflydelse på den systemiske optagelse af sacubitril, LBQ657 og valsartan. Sacubitril/valsartan kan gives sammen med eller uden mad.

Fordeling

Sacubitril, LBQ657 og valsartan er bundet til proteiner i udstrakt grad (94-97 %). Vurderet ud fra sammenligning af plasma- og CSF-koncentrationer passerer LBQ657 blodhjernebarrieren i begrænset omfang (0,28 %). Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen for valsartan og sacubitril var henholdsvis 75 liter og 103 liter.

Biotransformation

Sacubitril omdannes nemt til LBQ657 af carboxylesterase 1b og 1c; LBQ657 metaboliseres ikke yderligere i signifikant udstrækning. Valsartan metaboliseres kun i ringe grad, kun omkring 20 % af dosis genfindes som metabolitter. Der er fundet lave koncentrationer (<10 %) af en hydroxylmetabolit af valsartan i plasma.

Da CYP-enzymmedieret metabolisering af sacubitril og valsartan er minimal, forventes administration sammen med CYP-enzymmer ikke at influere på farmakokinetikken.

In vitro metabolismestudier indikerer, at potentialet for CYP450 baserede lægemiddelinteraktioner er lavt, da der er begrænset metabolisme af sacubitril/valsartan via CYP450-enzymmer. Sacubitril/valsartan inducerer eller hæmmer ikke CYP450-enzymmer.

Elimination

Efter oral administration udskilles 52-68 % af sacubitril (primært som LBQ657) og ~13 % af valsartan og dets metabolitter i urinen; 37-48 % af sacubitril (primært som LBQ657) og 86 % af valsartan og dets metabolitter udskilles i fæces.

Sacubitril, LBQ657 og valsartan elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid ($T_{1/2}$) på henholdsvis omkring 1,43 timer, 11,48 timer og 9,90 timer.

Linearitet/non-linearitet

Der er nogenlunde lineær farmakokinetik af sacubitril, LBQ657 og valsartan i et dosisinterval af sacubitril/valsartan mellem 24 mg sacubitril/26 mg valsartan og 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der sås korrelation mellem nyrefunktion og systemisk optag for LBQ657 hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion. Eksposering for LBQ657 hos patienter med moderat ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og svært nedsat nyrefunktion ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) var 1,4 gange og 2,2 gange højere sammenlignet med patienter med let nedsat nyrefunktion ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), som udgjorde den største gruppe af patienter, der deltog i PARADIGM-HF. Eksposeringen for valsartan var sammenlignelig hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med let nedsat nyrefunktion. Der er ikke udført studier hos patienter i dialyse. Da LBQ657 og valsartan er bundet til plasmaprotein i høj grad, er det ikke sandsynligt, at det kan fjernes effektivt ved dialyse.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion øgedes optagelsen af sacubitril med 1,5 og 3,4 gange, LBQ657 øgedes med 1,5 og 1,9 gange, og valsartan øgedes med henholdsvis 1,2 gange og 2,1 gange, sammenlignet med matchende raske forsøgspersoner. Optagelse af frit LBQ657 øgedes dog hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion henholdsvis 1,47 og 3,08 gange, og optagelse af frit valsartan øgedes med henholdsvis 1,09 gange og 2,20 gange sammenlignet med matchende raske forsøgspersoner. Sacubitril/valsartan er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase (se pkt. 4.3 og 4.4).

Køn

Sacubitrils/valsartans (sacubitril, LBQ657 og valsartan) farmakokinetik er den samme hos mænd og kvinder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data (inklusive studier med komponenterne sacubitril og valsartan og/eller sacubitril/valsartan) viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt fertilitet.

Fertilitet, reproduktion og udvikling

Behandling med sacubitril/valsartan under organdannelsen resulterede i øget embryoføtal dødelighed hos rotter ved doser ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dag ($\leq 0,72$ gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker [MRHD] vurderet ud fra AUC) og kaniner ved doser $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag (henholdsvis 2 gange og 0,03 gange MRHD vurderet ud fra AUC for valsartan og LBQ657). Med baggrund i en lille forekomst af føtal hydrocephali relateret til maternelle toksiske doser, som sås hos kaniner ved en sacubitril/valsartan-dosis $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag, er sacubitril/valsartan teratogent. Kardiovaskulære abnormaliteter (hovedsageligt kardiomegali) blev observeret hos kaninfostre ved en non-toksisk dosis for moderen (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag). En let øgning i to føtale, skeletale variationer (misdannet sternebra, tvedelt knogledannelse af sternebra) blev observeret hos kaniner ved en dosis af sacubitril/valsartan på 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. De negative embryoføtale virkninger af sacubitril/valsartan er relateret til angiotensin-receptor-antagonistvirkningen (se pkt. 4.6).

Behandling af kaniner med sacubitril i doser relateret til maternel toksicitet (500 mg/kg/dag; 5,7 gange MRHD baseret på LBQ657 AUC) under organdannelse resulterede i embryoføtal dødelighed og embryoføtal toksicitet (nedsat føtal legemsvægt og dermed knogledannelse) hos kaniner med doser relateret til maternel toksicitet (500 mg/kg/dag; 5,7 gange MRHD) baseret på LBQ657 AUC). En let generel forsinkelse i knogledannelse blev observeret ved doser på >50 mg/kg/dag. Dette fund er ikke vurderet som værende kritisk. Der er ikke set tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet hos rotter behandlet med sacubitril. Den embryoføtale no observed adverse effect level (NOAEL) for sacubitril var mindst 750 mg/kg/dag hos rotter og 200 mg/kg/dag hos kaniner (2,2 gange MRHD baseret på LBQ657 AUC).

Pre- og postnatale udviklingsstudier hos rotter udført med sacubitril i høje doser, op til 750 mg/kg/dag (2,2 gange MRHD vurderet ud fra AUC) og valsartan i doser op til 600 mg/kg/dag (0,86 gange MRHD vurderet ud fra AUC), tyder på, at behandling med sacubitril/valsartan under organdannelse, gestation og laktation kan påvirke ungernes udvikling og overlevelse.

Andre non-kliniske fund

Sacubitril/valsartan

Sacubitrils/valsartans virkning på koncentrationen af amyloid- β i CSF og hjernevæv blev undersøgt hos unge (2-4 år gamle) cynomolgus aber behandlet med sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/dag) i to uger. I dette studie var CSF A β clearance hos cynomolgus aber reduceret, idet CSF A β 1-40, 1-42 og 1-38 niveauer øgedes. Der var ingen tilsvarende øgning i A β -niveau i hjernen. Der sås ingen øgning i CSF A β 1-40 og 1-42 i et 2-ugers studie hos raske forsøgspersoner (se pkt. 5.1). Ydermere var der ingen tegn på forekomst af amyloid plaques i hjernen hos cynomolgus aber, der blev behandlet med sacubitril/valsartan 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/dag i 39 uger i et toksikologisk studie. Dog blev indholdet af amyloid ikke målt kvantitativt i dette studie.

Sacubitril

Hos unge rotter behandlet med sacubitril (dag 7 til 70 postnalt), var der en nedsættelse i aldersrelateret udvikling af knoglemasse og knoglelængdevækst ved ca. 2 gange AUC-eksponeringen for sacubitrils aktive metabolit, LBQ657, baseret på den pædiatriske kliniske dosis af sacubitril/valsartan på 3,1 mg/kg to gange dagligt. Mekanismen bag disse fund hos unge rotter, og dermed relevansen for den menneskelige pædiatriske population, er ukendt. Et studie på voksne rotter viste kun minimal forbigående hæmmende virkning på knoglemineraltæthed men ikke på nogen anden relevant parameter for knoglevækst, hvilket antyder at sacubitril ikke har nogen relevant virkning på knoglerne i den voksne patientpopulation under normale omstændigheder. Det kan dog ikke udelukkes, at sacubitril har en let forbigående påvirkning i den tidlige helingsfase af frakturer hos voksne. Kliniske data fra pædiatriske patienter (PANORAMA-HF-studiet) kunne ikke dokumentere, at sacubitril/valsartan påvirker legemsvægt, højde, hovedomkreds og frakturnrate. Knogledensitet blev ikke målt i studiet. Langtidsdata fra pædiatriske patienter (PANORAMA-HF OLE) viste ingen tegn på bivirkninger af sacubitril/valsartan på (knogle)vækst eller frakturnrate.

Valsartan

Hos unge rotter behandlet med valsartan (dag 7 til 70 postnalt) i doser så lave som 1 mg/kg/dag gav irreversible nyreforandringer bestående af tubulær nefropati (sometider ledsaget af tubulær epitelnekrose) og udvidelse af nyrebækkenet. Disse nyreforandringer kan skyldes en forventet øget farmakologisk virkning af angiotensinkonverterende enzymhæmmere og angiotensin II type-1 blokkere; sådanne virkninger er set, hvis rotter behandles under de første 13 levedøgn. Denne periode svarer til 36 ugers graviditet hos mennesker, hvilket lejlighedsvis kan øges op til 44 uger efter befrugtning hos mennesker. Funktionel nyremodning er en løbende proces i det første leveår hos mennesker. Derfor kan en klinisk relevans hos pædiatriske patienter på under 1 år ikke udelukkes. Non-kliniske data indikerer ikke en sikkerhedsbekymring for pædiatriske patienter over 1 år.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Granulatkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Talcum

Filmovertæk

Basal butylmethacrylatcopolymer
Talcum
Stearinsyre
Natriumlaurylsulfat

Kapselskallens komponenter

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsler til åbning

Hypromellose
Titandioxid (E171)

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsler til åbning

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

Trykfarve

Shellak
Propylenglycol
Rød jernoxid (E172)
Ammoniakopløsning (koncentreret)
Kaliumhydroxid

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PA/Alu/PVC blistre.

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsler til åbning

Pakningsstørrelse: 60 kapsler.

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsler til åbning

Pakningsstørrelse: 60 kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Anvendelse hos den pædiatriske population

Patienter og omsorgspersoner skal instrueres i at åbne kapslen/kapslerne forsigtigt for at undgå, at indholdet spildes eller at indholdet fra kapslen spredes ud i luften. Det anbefales at holde kapslen lodret med den farvede overdel opad og trække underdelen væk fra kapslens overdel.

Kapslens indhold skal strøs på 1 til 2 teskefulde blød mad i en lille beholder.

Maden med granulatet skal straks indtages.

De tomme kapselskaller skal straks kasseres.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsler til åbning

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsler til åbning

EU/1/16/1103/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. maj 2016

Dato for seneste fornyelse: 11. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Filmovertrukne tabletter

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Granulat i kapsler til åbning

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 24 mg/26 mg tablet indeholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/001	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/008	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/009	20 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/010	56 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter, forkortet form accepteres, hvis det er nødvendigt af tekniske årsager

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 24 mg/26 mg tablet indeholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/017 196 filmovertukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertukne tabletter, forkortet form accepteres, hvis det er nødvendigt af tekniske årsager

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 24 mg/26 mg tablet indeholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/017

196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter, forkortet form accepteres, hvis det er nødvendigt af tekniske årsager

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 24 mg/26 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 49 mg/51 mg tablet indeholder 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/002	28 filmovertukne tabletter
EU/1/16/1103/003	56 filmovertukne tabletter
EU/1/16/1103/011	14 filmovertukne tabletter
EU/1/16/1103/012	20 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertukne tabletter, forkortet form accepteres, hvis det er nødvendigt af tekniske årsager

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 49 mg/51 mg tablet indeholder 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (som sacubitril valsartan natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) filmovertrukne tabletter

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/004	168 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 56)
EU/1/16/1103/013	196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter, forkortet form accepteres, hvis det er nødvendigt af tekniske årsager

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 49 mg/51 mg tablet indeholder 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
56 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/004	168 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 56)
EU/1/16/1103/013	196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter, forkortet form accepteres, hvis det er nødvendigt af tekniske årsager

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 49 mg/51 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 97 mg/103 mg tablet indeholder 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/005	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/006	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/014	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/015	20 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter, forkortet form accepteres, hvis det er nødvendigt af tekniske årsager

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 97 mg/103 mg tablet indeholder 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (som sacubitril valsartan natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) filmovertrukne tabletter

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/007
EU/1/16/1103/016

168 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 56)
196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter, forkortet form accepteres, hvis det er nødvendigt af tekniske årsager

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 97 mg/103 mg tablet indeholder 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (som sacubitril-valsartan- natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
56 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/007	168 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 56)
EU/1/16/1103/016	196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter, forkortet form accepteres, hvis det er nødvendigt af tekniske årsager

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 97 mg/103 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsler til åbning
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 4 granulater svarende til 6,1 mg sacubitril og 6,4 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat i kapsler til åbning

60 kapsler, som hver indeholder 4 granulater

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Åbn kapslen, og drys granulatet på mad.
Kapslerne må ikke sluges.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/018

60 kapsler, som hver indeholder 4 granulater

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 6 mg/6 mg granulat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsel
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kapslerne må ikke synkes.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsler til åbning
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 10 granulater svarende til 15,18 mg sacubitril og 16,07 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Granulat i kapsler til åbning

60 kapsler, som hver indeholder 10 granulater

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Åbn kapslen, og drys granulatet på mad.
Kapslerne må ikke sluges.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/019 60 kapsler, som hver indeholder 10 granulater

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Neparvis 15 mg/16 mg granulat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsel
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kapslerne må ikke synkes.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Neparvis
3. Sådan skal du tage Neparvis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Neparvis er hjertemedicin, som indeholder en angiotensinreceptor-neprilysinhæmmer. Det består af to aktive stoffer, sacubitril og valsartan.

Neparvis anvendes til behandling af en langvarig type af hjertesvigt hos voksne, børn og unge (i alderen ét år og derover).

Denne type hjertesvigt opstår, når hjertet er svagt og ikke kan pumpe nok blod til lungerne og resten af kroppen. De mest almindelige symptomer på hjertesvigt er åndenød, mathed, træthed og hævelse af ankler.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Neparvis

Tag ikke Neparvis

- hvis du er allergisk over for sacubitril, valsartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du bruger en anden type lægemiddel, som kaldes en angiotensin-konverterings-enzymhæmmer (ACE-hæmmer) (fx enalapril, lisinopril eller ramipril), som bruges til at behandle for højt blodtryk eller hjertesvigt. Hvis du har taget en ACE-hæmmer, skal du vente i 36 timer efter at have taget den sidste dosis, før du begynder at tage Neparvis (se ”Brug af andre lægemidler sammen med Neparvis”).
- hvis du nogensinde har haft en reaktion, som kaldes angioødem (hurtig hævelse under huden i områder omkring ansigt, hals, arme og ben, som kan være livstruende, hvis hævelsen i halsen blokerer luftvejene) når du har taget en ACE-hæmmer eller en angiotensin-receptorblokker (ARB) (som fx valsartan, telmisartan eller irbesartan).
- hvis du tidligere har haft angioødem, som er arveligt, eller hvor årsagen er ukendt (idiopatisk).

- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du bliver behandlet med et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren (se ”Brug af andre lægemidler sammen med Neparvis”).
- hvis du har en alvorlig leversygdom.
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne (se ”Graviditet og amning”).

Hvis noget af ovenstående passer på dig, må du ikke tage Neparvis, før du har talt med din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før eller når du tager Neparvis:

- hvis du bliver behandlet med en angiotensin-receptorblokker (ARB) eller aliskiren (se ”Tag ikke Neparvis”).
- hvis du nogensinde har haft angioødem (se ”Tag ikke Neparvis” og punkt 4 ”Bivirkninger”).
- hvis du oplever mavesmerter, kvalme, opkastning eller diarré efter at have taget Neparvis. Din læge vil tage stilling til den videre behandling. Du må ikke holde op med at tage Neparvis selv.
- hvis du har et lavt blodtryk eller tager andre lægemidler, som kan nedsætte dit blodtryk (fx et lægemiddel, som øger urinproduktionen (vanddrivende middel) eller lider af opkastning eller diarré, især hvis du er 65 år eller derover, eller hvis du har en nyresygdom eller lavt blodtryk).
- hvis du har en nyresygdom.
- hvis du er dehydreret
- hvis du har en forsnævret nyrearterie.
- hvis du har en leversygdom.
- hvis du oplever hallucinationer, paranoia (vrangforestillinger) eller ændret søvn mønster, under behandlingen med Neparvis.
- hvis du har hyperkaliæmi (høje niveauer af kalium i blodet).
- hvis du lider af hjertesvigt klassificeret som NYHA klasse IV (ude af stand til at udøve nogen fysisk aktivitet uden ubehag, og du kan have symptomer, selv når du hviler).

Hvis noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Neparvis.

Din læge vil måske regelmæssigt undersøge mængden af kalium og natrium i dit blod i løbet af din behandling med Neparvis. Derudover kan din læge kontrollere dit blodtryk ved behandlingsstart, og når doserne øges.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 1 år, da der ikke er gennemført forsøg for denne aldersgruppe. Til børn på ét år og derover med en kropsvægt under 40 kg, vil dette lægemiddel blive givet som granulat (i stedet for tabletter).

Brug af andre lægemidler sammen med Neparvis

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Det kan være nødvendigt at ændre dosis, tage andre forholdsregler eller endda stoppe brugen af et af lægemidlerne. Dette er særlig vigtigt for følgende lægemidler:

- ACE-hæmmere. Tag ikke Neparvis sammen med ACE-hæmmere. Hvis du har taget en ACE-hæmmer, skal du vente i 36 timer efter at have taget den sidste dosis ACE-hæmmer, før du kan starte med at tage Neparvis (se ”Tag ikke Neparvis”). Hvis du stopper med at tage Neparvis, skal du vente i 36 timer efter at have taget din sidste dosis Neparvis, før du må begynde at tage en ACE-hæmmer.
- andre lægemidler brugt til at behandle hjertesvigt eller til at sænke blodtrykket, som fx angiotensin-receptorblokker eller aliskiren (se ”Tag ikke Neparvis”).
- nogle lægemidler kendt som statiner, der bruges til at sænke høje kolesteroltal (fx atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil eller avanafil, som er lægemidler, der bruges til at behandle rejsningsproblemer eller for højt blodtryk i lungerne.
- lægemidler, som øger mængden af kalium i blodet. Disse omfatter kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende lægemidler og heparin.

- smertestillende medicin af den type, der kaldes non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID) eller selektive cyclooxygenase-2 (Cox-2) hæmmere. Hvis du tager noget af dette, vil din læge måske ønske at kontrollere din nyrefunktion, når du starter eller ved justering af behandlingen (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).
- lithium, et lægemiddel som bruges til at behandle visse typer psykiatiske sygdomme.
- furosemid, som er et vanddrivende lægemiddel, der bruges til at forøge den mængde af urin, du producerer.
- nitroglycerin, som er et lægemiddel, der bruges til behandling af angina pectoris.
- visse typer antibiotika (rifamycingruppen), ciclosporin (bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer) eller antivirale midler, som fx ritonavir (bruges til behandling af HIV/AIDS).
- metformin, som er et lægemiddel, der bruges til behandling af sukkersyge.

Hvis noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Neparvis.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er (eller planlægger at blive) gravid. Din læge vil normalt råde dig til at stoppe med at tage dette lægemiddel, før du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid og vil råde dig til at tage et andet lægemiddel end Neparvis.

Dette lægemiddel bør ikke bruges i den tidlige fase af graviditeten, og det må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan føre til alvorlig skade på din baby, hvis det bruges efter tredje måned i graviditetsforløbet.

Amning

Neparvis frarådes til mødre, som ammer. Tal med din læge, hvis du ammer eller skal til at starte amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Før du kører bil, bruger værktøj eller betjener maskiner eller udfører andre aktiviteter, som kræver koncentration, skal du sikre dig, at du ved, hvordan Neparvis påvirker dig. Hvis du føler dig svimmel eller meget træt, mens du tager dette lægemiddel, må du ikke køre bil, cykle eller bruge noget værktøj eller maskiner.

Neparvis indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 97 mg/103 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Neparvis

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne

Du vil normalt skulle starte med at tage en 24 mg/26 mg eller 49 mg/51 mg tablet to gange daglig (én tablet om morgenen og én tablet om aftenen). Din læge vil bestemme din nøjagtige startdosis baseret på, hvilke lægemidler du tidligere har taget og dit blodtryk. Din læge vil derefter justere dosis hver 2.-4. uge afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, indtil den bedste dosis for dig er fundet.

Den normalt anbefalede vedligeholdelsesdosis er 97 mg/103 mg to gange daglig (én tablet om morgenen og én tablet om aftenen).

Børn og unge (i alderen ét år og derover)

Din/dit barns læge vil bestemme startdosis baseret på kropsvægt og andre faktorer herunder tidligere anvendte lægemidler. Lægen vil justere dosis hver 2.-4. uge, indtil den bedste dosis er fundet.

Neparvis skal gives to gange om dagen (én tablet om morgenen, og én tablet om aftenen).

Neparvis filmovertrukne tabletter er ikke beregnet til børn, som vejer under 40 kg. Til disse patienter fås Neparvis som granulat.

Patienter, der tager Neparvis, kan få lavt blodtryk (svimmelhed, uklarhed), et højt niveau af kalium i blodet (som bliver opdaget, når din læge tager en blodprøve) eller nedsat nyrefunktion. Hvis dette sker, kan din læge vælge at nedsætte dosis af eventuelle andre lægemidler, du tager, nedsætte dosis af Neparvis midlertidigt, eller fuldstændigt stoppe behandlingen med Neparvis.

Synk tabletten med et glas vand. Du kan tage Neparvis med eller uden mad. Du bør ikke knuse eller dele tabletten.

Hvis du har taget for meget Neparvis

Hvis du ved et uheld har taget for mange Neparvis-tabletter, eller hvis nogen anden har taget dine tabletter, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt. Hvis du bliver voldsomt svimmel og/eller besvimer, skal du fortælle det til din læge hurtigst muligt og lægge dig ned.

Hvis du har glemt at tage Neparvis

Det anbefales, at tage lægemidlet på samme tidspunkt hver dag. Hvis du imidlertid har glemt at tage en dosis, skal du tage den næste på det planlagte tidspunkt for næste dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Neparvis

Hvis du stopper behandlingen med Neparvis, kan din tilstand forværres. Stop ikke med at tage lægemidlet, medmindre din læge har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

- Stop med at tage Neparvis og søg straks læge, hvis du mærker hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals, som kan give vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær. Dette kan være tegn på angioødem (en ikke almindelig bivirkning, der kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

Andre bivirkninger:

Hvis nogle af de bivirkninger, som er angivet nedenfor, bliver alvorlige, så fortæl det til din læge eller apotekspersonalet.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt blodtryk, som kan forårsage symptomer såsom svimmelhed og uklarhed (hypertension)
- højt indhold af kalium i blodet, påvist i en blodprøve (hyperkaliæmi)
- nedsat nyrefunktion

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hoste
- svimmelhed
- diarré
- lavt niveau af røde blodlegemer, påvist i en blodprøve (anæmi)
- træthed
- (akut) manglende evne til at få nyrerne til at fungere korrekt (nyresvigt)
- lavt indhold af kalium i blodet, påvist i en blodprøve (hypokaliæmi)
- hovedpine
- besvimelse (synkope)
- svaghed (asteni)
-
- føle sig syg (kvalme)
- lavt blodtryk (svimmelhed, uklarhed) ved skift fra siddende eller liggende til stående stilling
- gastritis (mavesmerter, kvalme)
- følelse af, at alt drejer rundt (svimmelhed)
- lavt blodsukkerniveau, påvist i en blodprøve (hypoglykæmi)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- allergisk reaktion med udslæt og kløe (hypersensitivitet)
- svimmelhed ved skift fra siddende til stående stilling (postural svimmelhed)
- lavt niveau af natrium i blodet, påvist i en blodprøve (hyponatriæmi)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- ser, hører eller føler ting, som ikke er der (hallucinationer)
- ændringer i søvnmønster (søvnforstyrrelser)

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- paranoia (vrangforestillinger)
- intestinallyt angioødem: hævelse i tarmen med symptomer som mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- pludselige ufrivillige muskeltrækninger (myoklonus)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakning og blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Neparvis indeholder:

- Aktive stoffer: sacubitril og valsartan.
 - Hver 24 mg/26 mg filmovertrukken tablet indeholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril-valsartan- natriumsaltkompleks).
 - Hver 49 mg/51 mg filmovertrukken tablet indeholder 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (sacubitril-valsartan-som natriumsaltkompleks).
 - Hver 97 mg/103 mg filmovertrukken tablet indeholder 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).
- Øvrige indholdsstoffer i tabletkernen: mikrokrySTALLinsk cellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, crospovidon, magnesiumstearat, talcum og silica, kolloid vandfri (se sidst i punkt 2 under "Neparvis indeholder natrium").
- Overtrækket for 24 mg/26 mg og 97 mg/103 mg tabletterne indeholder hypromellose, titandioxid (E171), Macrogol (4000), talcum, rød jernoxid (E172), og sort jernoxid (E172).
- Overtrækket for 49 mg/51 mg tabletten indeholder hypromellose, titandioxid (E171), Macrogol (4000), talcum, rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter er violet-hvide ovale tabletter med "NVR" på den ene side og "LZ" på den anden side. Tabletdimensioner: ca. 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter er svagt gule ovale tabletter med "NVR" på den ene side og "L1" på den anden side. Tabletdimensioner: ca. 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde ovale tabletter med "NVR" på den ene side og "L11" på den anden side. Tabletdimensioner: ca. 15,1 mm x 6,0 mm.

Tabletterne leveres i pakninger med 14, 20, 28 eller 56 tabletter og i multipakninger med 196 tabletter (7 pakninger med 28 tabletter i hver pakning). 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg tabletterne findes også i multipakninger med 3 pakninger med 56 tabletter i hver pakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsler til åbning Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsler til åbning sacubitril/valsartan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du/dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig/dit barn personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du/dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du/dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du/dit barn begynder at tage Neparvis
3. Sådan skal du/dit barn tage Neparvis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Neparvis er hjertemedicin, som indeholder en angiotensinreceptor-neprilysinhæmmer. Det består af to aktive stoffer, sacubitril og valsartan.

Neparvis anvendes til behandling af en langvarig type af hjertesvigt hos børn og unge (i alderen ét år og derover).

Denne type hjertesvigt opstår, når hjertet er svagt og ikke kan pumpe nok blod til lungerne og resten af kroppen. De mest almindelige symptomer på hjertesvigt er åndenød, mathed, træthed og hævelse af ankler.

2. Det skal du vide, før du/dit barn begynder at tage Neparvis

Tag ikke Neparvis

- hvis du/dit barn er allergisk over for sacubitril, valsartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du/dit barn bruger en anden type lægemiddel, som kaldes en angiotensin-konverterings-enzymhæmmer (ACE-hæmmer) (fx enalapril, lisinopril eller ramipril), som bruges til at behandle for højt blodtryk eller hjertesvigt. Hvis du har taget en ACE-hæmmer, skal du vente i 36 timer efter at have taget den sidste dosis, før du begynder at tage Neparvis (se ”Brug af andre lægemidler sammen med Neparvis”).
- hvis du/dit barn eller et familiemedlem nogensinde har haft en reaktion, som kaldes angioødem (hurtig hævelse under huden i områder omkring ansigt, hals, arme og ben, som kan være livstruende, hvis hævelsen i halsen blokerer luftvejene) når du har taget en ACE-hæmmer eller en angiotensin-receptorblokker (ARB) (som fx valsartan, telmisartan eller irbesartan).
- hvis du tidligere har haft angioødem, som er arveligt, eller hvor årsagen er ukendt (idiopatisk).

- hvis du/dit barn har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du bliver behandlet med et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren (se ”Brug af andre lægemidler sammen med Neparvis”).
- hvis du/dit barn har en alvorlig leversygdom.
- hvis du/dit barn er gravid og er mere end 3 måneder henne (se ”Graviditet og amning”).

Hvis noget af ovenstående passer på dig, må du ikke tage Neparvis, før du har talt med din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før eller når du/dit barn tager Neparvis:

- hvis du/dit barn bliver behandlet med en angiotensin-receptorblokker (ARB) eller aliskiren (se ”Tag ikke Neparvis”).
- hvis du/dit barn nogensinde har haft angioødem (se ”Tag ikke Neparvis” og punkt 4 ”Bivirkninger”).
- hvis du oplever mavesmerter, kvalme, opkastning eller diarré efter at have taget Neparvis. Din læge vil tage stilling til den videre behandling. Du må ikke holde op med at tage Neparvis selv.
- hvis du/dit barn har et lavt blodtryk eller tager andre lægemidler, som kan nedsætte dit blodtryk (fx et lægemiddel, som øger urinproduktionen) eller lider af opkastning eller diarré, især hvis du er 65 år eller derover, eller hvis du har en nyresygdom eller lavt blodtryk.
- hvis du/dit barn har en nyresygdom.
- hvis du/dit barn er dehydreret
- hvis du/dit barn har en forsnævret nyrearterie.
- hvis du/dit barn har en leversygdom.
- hvis du/dit barn oplever hallucinationer, paranoia (vrangforestillinger) eller ændret søvn mønster under behandlingen med Neparvis.
- hvis du/dit barn har hyperkaliæmi (høje niveauer af kalium i blodet).
- hvis du/dit barn lider af hjertesvigt klassificeret som NYHA klasse IV (ude af stand til at udøve nogen fysisk aktivitet uden ubehag, og der kan være symptomer, selv i hvile).

Hvis noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Neparvis.

Din læge vil måske regelmæssigt undersøge mængden af kalium og natrium i dit blod i løbet af din behandling med Neparvis. Derudover kan din læge kontrollere dit blodtryk ved behandlingsstart, og når doserne øges.

Børn (under ét år)

Brug til børn under ét år frarådes. Der er begrænset erfaring med brug til børn i denne aldersgruppe. Neparvis filmovertrukne tabletter fås til børn, der vejer mere end 40 kg.

Brug af andre lægemidler sammen med Neparvis

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du/dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Det kan være nødvendigt at ændre dosis, tage andre forholdsregler eller endda stoppe brugen af et af lægemidlerne. Dette er særlig vigtigt for følgende lægemidler:

- ACE-hæmmere. Tag ikke Neparvis sammen med ACE-hæmmere. Hvis du har taget en ACE-hæmmer, skal du vente i 36 timer efter at have taget den sidste dosis ACE-hæmmer, før du kan starte med at tage Neparvis (se ”Tag ikke Neparvis”). Hvis du stopper med at tage Neparvis, skal du vente i 36 timer efter at have taget din sidste dosis Neparvis, før du må begynde at tage en ACE-hæmmer.
- andre lægemidler brugt til at behandle hjertesvigt eller til at sænke blodtrykket, som fx angiotensin-receptorblokker eller aliskiren (se ”Tag ikke Neparvis”).
- nogle lægemidler kendt som statiner, der bruges til at sænke høje kolesteroltal (fx atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil eller avanafil, som er lægemidler, der bruges til at behandle rejsningsproblemer eller for højt blodtryk i lungerne.
- lægemidler, som øger mængden af kalium i blodet. Disse omfatter kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende lægemidler og heparin.

- smertestillende medicin af den type, der kaldes non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) eller selektive cyclooxygenase-2 (Cox-2) hæmmere. Hvis du tager noget af dette, vil din læge måske ønske at kontrollere din nyrefunktion, når du starter eller ved justering af behandlingen (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).
- lithium, et lægemiddel som bruges til at behandle visse typer psykiatriske sygdomme.
- furosemid, som er et vanddrivende lægemiddel, der bruges til at forøge den mængde af urin, du producerer.
- nitroglycerin, som er et lægemiddel, der bruges til behandling af angina pectoris.
- visse typer antibiotika (rifamycingruppen), ciclosporin (bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer) eller antivirale midler, som fx ritonavir (bruges til behandling af HIV/AIDS).
- metformin, som er et lægemiddel, der bruges til behandling af sukkersyge.

Hvis noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Neparvis.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du/dit barn er (eller planlægger at blive) gravid. Din læge vil normalt råde dig til at stoppe med at tage dette lægemiddel, før du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid og vil råde dig til at tage et andet lægemiddel end Neparvis.

Dette lægemiddel bør ikke bruges i den tidlige fase af graviditeten, og det må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan føre til alvorlig skade på din baby, hvis det bruges efter tredje måned i graviditetsforløbet.

Amning

Neparvis frarådes til mødre, som ammer. Tal med din læge, hvis du ammer eller skal til at starte amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Før du kører bil, bruger værktøj eller betjener maskiner eller udfører andre aktiviteter, som kræver koncentration, skal du sikre dig, at du ved, hvordan Neparvis påvirker dig. Hvis du føler dig svimmel eller meget træt, mens du tager dette lægemiddel, må du ikke køre bil, cykle eller bruge noget værktøj eller maskiner.

Neparvis indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 97 mg/103 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Neparvis

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din/dit barns læge vil bestemme startdosis baseret på kropsvægt og andre faktorer såsom tidligere anvendte lægemidler. Lægen vil justere dosis hver 2.-4. uge, indtil den bedste dosis er fundet.

Neparvis skal gives to gange om dagen (én gang om morgenen, og én gang om aftenen).

Se instruktioner vedrørende anvendelsen for at få oplysninger om forberedelse og indtagelse af Neparvis granulat.

Patienter, der tager Neparvis, kan få lavt blodtryk (svimmelhed, uklarhed), et højt niveau af kalium i blodet (som bliver opdaget, når din læge tager en blodprøve) eller nedsat nyrefunktion. Hvis dette sker, kan din læge vælge at nedsætte dosis af eventuelle andre lægemidler, du/dit barn tager, nedsætte dosis af Neparvis midlertidigt, eller fuldstændigt stoppe behandlingen med Neparvis.

Hvis du har taget for meget Neparvis

Hvis du/dit barn ved et uheld har taget for meget Neparvis-granulat, eller hvis nogen anden har taget dit granulat, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt. Hvis du/dit barn bliver voldsomt svimmel og/eller besvimer, skal du fortælle det til din læge hurtigst muligt og lægge dig ned.

Hvis du/dit barn har glemt at tage Neparvis

Det anbefales, at tage lægemidlet på samme tidspunkt hver dag. Hvis du/dit barn imidlertid har glemt at tage en dosis, skal du tage den næste på det planlagte tidspunkt for næste dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du/dit barn holder op med at tage Neparvis

Hvis du stopper behandlingen med Neparvis, kan din tilstand forværres. Stop ikke med at tage lægemidlet, medmindre din læge har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

- Stop med at tage Neparvis og søg straks læge, hvis du/dit barn mærker hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals, som kan give vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær. Dette kan være tegn på angioødem (en ikke almindelig bivirkning, der kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

Andre bivirkninger:

Hvis nogle af de bivirkninger, som er angivet nedenfor, bliver alvorlige, så fortæl det til din læge eller apotekspersonalet.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt blodtryk, som kan forårsage symptomer såsom svimmelhed og uklarhed (hypotension)
- højt indhold af kalium i blodet, påvist i en blodprøve (hyperkaliæmi)
- nedsat nyrefunktion

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hoste
- svimmelhed
- diarré
- lavt niveau af røde blodlegemer, påvist i en blodprøve (anæmi)
- træthed
- (akut) manglende evne til at få nyrerne til at fungere korrekt (nyresvigt)
- lavt indhold af kalium i blodet, påvist i en blodprøve (hypokaliæmi)
- hovedpine
- besvimelse (synkope)
- svaghed (asteni)
- føle sig syg (kvalme)

- lavt blodtryk (svimmelhed, uklarhed) ved skift fra siddende eller liggende til stående stilling
- gastritis (mavesmerter, kvalme)
- følelse af, at alt drejer rundt (svimmelhed)
- lavt blodsukkerniveau, påvist i en blodprøve (hypoglykæmi)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- allergisk reaktion med udslæt og kløe (hypersensitivitet)
- svimmelhed ved skift fra siddende til stående stilling (postural svimmelhed)
- lavt niveau af natrium i blodet, påvist i en blodprøve (hyponatriæmi)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 personer)

- ser, hører eller føler ting, som ikke er der (hallucinationer)
- ændringer i søvnmønster (søvnforstyrrelser)

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- paranoia (vrangforestillinger)
- intestinalt angioødem: hævelse i tarmen med symptomer som mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- pludselige ufrivillige muskeltrækninger (myoklonus)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du/ dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakning og blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Neparvis indeholder:

- Aktive stoffer: sacubitril og valsartan.
 - Hver Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsel til åbning (granulat i kapsel) indeholder fire granulater svarende til 6,1 mg sacubitril og 6,4 mg valsartan (som sacubitril-valsartan natriumsaltkompleks).
 - Hver Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsel til åbning (granulat i kapsel) indeholder ti granulater svarende til 15,18 mg sacubitril og 16,07 mg valsartan (som sacubitril-valsartan natriumsaltkompleks).

- Øvrige indholdsstoffer i granulatet: mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, silica, kolloid vandfri og talcum.
- Indholdsstofferne i filmovertrekket er basal butylmethacrylatcopolymer, talcum, stearinsyre og natriumlaurylsulfat (se sidst i punkt 2 under "Neparvis indeholder natrium").
- Indholdsstofferne i kapselskallen er hypromellose, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172) (kun Neparvis 15 mg/16 mg) og trykfarve.
 - Indholdsstofferne i trykfarven er shellak, propylenglycol, rød jernoxid (E172), ammoniakvand (koncentreret) og kaliumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Neparvis 6 mg/6 mg granulat har en hvid til let gul farve, en rund form, ca. 2 mm i diameter og leveres i en kapsel. Kapslen består af en hvid overdel mærket "04" med rødt og en gennemsigtig underdel mærket "NVR" med rødt. Der er trykt en pil på både under- og overdelen.

Neparvis 15 mg/16 mg granulat har en hvid til let gul farve, en rund form, ca. 2 mm i diameter og leveres i en kapsel. Kapslen består af en gul overdel mærket "10" med rødt og en gennemsigtig underdel mærket "NVR" med rødt. Der er trykt en pil på både under- og overdelen.

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsler til åbning og Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsler til åbning leveres i pakninger med 60 kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Instruktioner vedrørende brugen af Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsler til åbning og Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsler til åbning

For at sikre, at du bruger Neparvis granulat korrekt til dit barn, er det vigtigt, at du følger disse instruktioner. Din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken vil vise dig, hvordan du skal gøre. Spørg én af dem, hvis du har spørgsmål.

Neparvis granulat er indeholdt i kapsler og fås i to styrker: 6 mg/6 mg granulat og 15 mg/16 mg granulat. Kapslerne er pakket i blisterkort. Du kan få den ene eller begge styrker afhængigt af, hvilken dosis dit barn skal have.

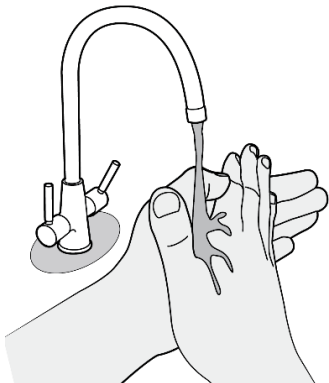
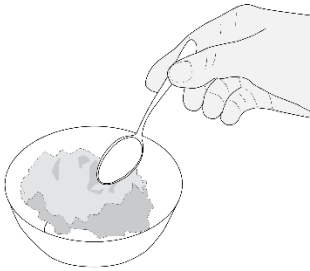
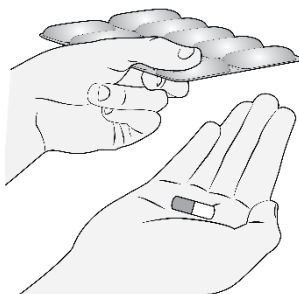
Du kan kende forskel på de to styrker på farven på kapslens overdel og den tekst, der er trykt på den.

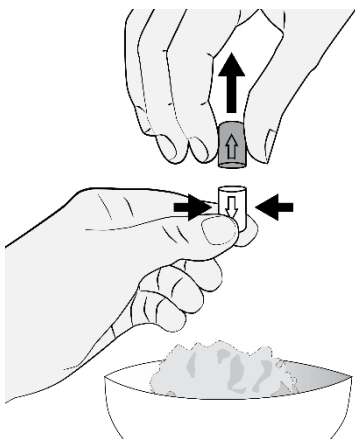
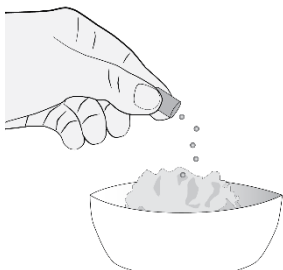
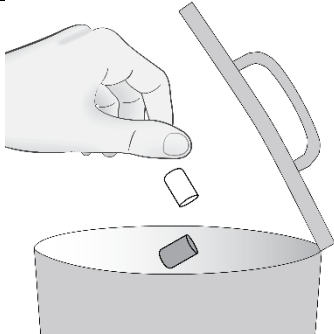
- Kapslen med 6 mg/6 mg granulat har en hvid overdel med tallet 04 trykt på den.
- Kapslen med 15 mg/16 mg granulat har en gul overdel med tallet 10 trykt på den.

Kapslerne med Neparvis granulat skal åbnes før brug.

Slug IKKE den hele kapsel. Slug IKKE de tomme kapselskaller.

Hvis du bruger begge styrker af Neparvis granulat, skal du sørge for at bruge det rigtige antal kapsler af hver styrke, som anvist af din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Trin 1	• Vask og tør dine hænder.	
Trin 2	• Stil følgende på en ren, flad overflade: ○ En lille skål, kop eller ske med en lille mængde blød mad, som barnet kan lide. ○ Blisterkort/kortene med kapsler, der indeholder Neparvis granulat. • Kontrollér, at du har den eller de rigtige styrker af Neparvis granulat.	
Trin 3	• Tryk på blisterkortet/kortene for at tage kapslen/kapslerne ud.	

Trin 4	Sådan åbnes kapslen: • Hold kapslen lodret (med den farvede overdel øverst), så granulatet er i bunden af kapslen. • Hold kapslen hen over den bløde mad. • Tryk forsigtigt på midten af kapslen, og træk let for at adskille de to ender af kapslen. Pas på, ikke at spilde indholdet.	
Trin 5	• Tøm al granulatet fra kapslerne ud over maden. • Sørg for, at få al granulatet ud. Gentag trin 4 og 5, hvis du skal bruge mere end én kapsel til den ordinerede dosis.	
Trin 6	Giv straks maden med granulatet til barnet. Sørg for, at barnet spiser det hele. Tjek, at barnet ikke tygger på granulatet for at undgå, at smagen ændrer sig.	
Trin 7	Smid de tomme kapselskaller ud.	

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for sacubitril/valsartan er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af tilgængelige data om udskillelse af sacubitril og valsartan i human modermælk i litteraturen, vurderer PRAC, at udskillelse af sacubitril i human modermælk i det mindste er en rimelig mulighed.

På baggrund af tilgængelige data om myoklonus i litteraturen, spontane rapporteringer, herunder nogle tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng og en positiv re-challenge, vurderer PRAC, at årsagssammenhæng mellem sacubitril/valsartan og myoklonus i det mindste er en rimelig mulighed.

PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende sacubitril/valsartan bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for sacubitril/valsartan er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende sacubitril/valsartan forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.