

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Entresto 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

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

Entresto 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

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

Entresto 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)

Entresto 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

Violethvid, oval, bikonvex 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.

Entresto 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

Bleggul, oval, bikonvex 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.

Entresto 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

Lys pink, oval, bikonvex 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

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede startdosis af Entresto 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 daglig, 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 Entresto anbefalet (se pkt. 4.4).

I PARADIGM-HF-studiet blev Entresto administreret sammen med anden medicin til hjertesvigt, enten i stedet for en ACE-hæmmer eller andre angiotensin-II-receptorblokkere (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 daglig bør overvejes hos patienter med SBT ≥ 100 -110 mmHg.

Entresto må ikke administreres sammen med en ACE-hæmmer eller en ARB. På grund af mulig risiko for angioødem, må behandling med Entresto 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 Entresto 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. Tabletterne bør ikke deles eller knuses.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosis skal tilpasses de ældre patienters nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let (estimeret glomerulær filtrations hastighed [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion. En startdosis på 24 mg/26 mg to gange daglig bør overvejes hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). 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 Entresto anvendes med forsigtighed og en startdosis på 24 mg/26 mg to gange daglig anbefales. Der er ingen erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og Entresto anbefales ikke.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet, når Entresto 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 ASAT/ALAT-værdier mere end to gange den øvre grænse for normalværdier. Entresto skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter og den anbefalede startdosis er 24 mg/26 mg to gange daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Pædiatrisk population

Entresto sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Entresto kan indtages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof 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). Entresto 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).
- Entresto 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. Der er ikke udført studier hos patienter med SBT <100 mmHg (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 (NSAIDer) (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. 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. Entresto 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).

Sorte patienter har øget følsomhed for udvikling af angioødem (se pkt. 4.8).

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 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).

Psykiske forstyrrelser

Psykiske hændelser såsom halloktioner, 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.

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. Entresto 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 Entresto.

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 hjertefrekvensen på 5 slag/minut sammenlignet med indgift af nitroglycerin alene. En lignende virkning på hjertefrekvensen 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 lægemiddelinteraktion, 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. Dyrestuder med sacubitril/valsartan har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Det er ukendt, om sacubitril/valsartan udskilles i human mælk. Entrestos komponenter sacubitril og valsartan blev udskilt i mælk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). På grund af den potentielle risiko for bivirkninger hos de ammede nyfødte/spædbørn, bør Entresto ikke anvendes under amning. Det skal besluttes, om amning eller behandling skal ophøre, idet der tages højde for vigtigheden af sacubitril/valsartan for moderen.

Fertilitet

Virksomheden 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 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 $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældnen ($< 1/10.000$). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Liste over bivirkninger

Systemorganklasse	Foretrukken betegnelse	Hypighed
Blod og lymfesystem	Anæmi	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Hyperkaliæmi*	Meget almindelig
	Hypokaliæmi	Almindelig
	Hypoglykæmi	Almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig
	Synkope	Almindelig
	Postural svimmelhed	Ikke almindelig
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
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
Psykkiske forstyrrelser	Hallucinationer**	Sjældnen
	Søvnforstyrrelser	Sjældnen
	Paranoia	Meget sjældnen

*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 sorte patienter 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.

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 blodtryksænkende 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. 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 8442 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 opfølgingsperiode 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 alene. Den relative risikoreduktion var 20 % *versus* enalapril (se Tabel 2). 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 (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 2).

Tabel 2 Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunkt, dets komponenter og generel dødelighed over en gennemsnitlig opfølgningstid på 27 måneder

	Sacubitril/valsartan N=4187 [#] n (%)	Enalapril N=4212 [#] n (%)	Hazard ratio (95% CI)	Relativ risiko- reduktion	p-værdi ***
Primært samlet endepunkt for CV død og hospitalsindlæggelse ved hjertesvigt*	914 (21,83)	1117 (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

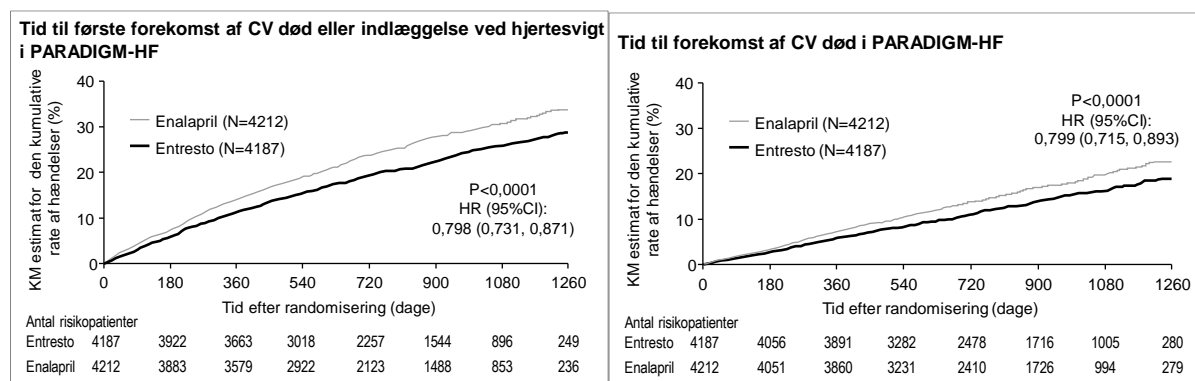
*Det primære endepunkt blev defineret som tid til første hændelse af CV død eller hospitalisering på grund af HF.

** 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 $\leq 35\%$), 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

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med sacubitril/valsartan i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hjertesvigt (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

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.

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 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 patienter

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.

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 $\geq 49 \text{ mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dag}$ ($\leq 0,72$ gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker [MRHD] vurderet ud fra AUC) og kaniner ved doser $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag}$ (henholdsvis 2 gange og 0,03 gange MHRD 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 $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag}$, er sacubitril/valsartan teratogent. Kardiovaskulære abnormaliteter (hovedsageligt kardiomegali) blev observeret hos kaninfostre ved en non-toksisk dosis for moderen ($1,46 \text{ mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag}$). En let øgning i to føtale, skeletale variationer (misdannet sternebra, tvædt knogledannelse af sternebra) blev observeret hos kaniner ved en dosis af sacubitril/valsartan på $4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag}$. 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 ungerens udvikling og overlevelse.

Andre prækliniske 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 postnatale), var der en nedsættelse i aldersrelateret udvikling af knoglemasse og knoglelængdevækst. Et studie på voksne rotter viste kun minimal forbigående hæmmende virkning på knoglemineralitet 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.

Valsartan

Hos unge rotter behandlet med valsartan (dag 7 til 70 postnatale) 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 enzykhæmmere 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

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

Filmovertræk

Entresto 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa s)
Titaniumdioxid (E171)
Macrogol (4000)
Talcum
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

Entresto 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa s)
Titaniumdioxid (E171)
Macrogol (4000)
Talcum
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

Entresto 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 Uforligneligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige temperaturmæssige opbevaringsforhold for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC blistre.

Entresto 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

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

Entresto 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

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

Entresto 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser: 14, 20, 28, 56, 168 eller 196 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)

Entresto 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

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

Entresto 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

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

Entresto 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2015

Dato for seneste fornyelse: 25. juni 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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

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

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. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entresto 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
196 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/1/15/1058/001	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/008	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/009	20 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/010	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/018	196 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Entresto 24 mg/26 mg

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

Entresto 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/1/15/1058/017

196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Entresto 24 mg/26 mg

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

Entresto 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/1/15/1058/017

196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Entresto 24 mg/26 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entresto 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

Entresto 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
168 filmovertrukne tabletter
196 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/1/15/1058/002	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/003	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/011	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/012	20 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/019	168 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/020	196 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Entresto 49 mg/51 mg

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

Entresto 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/1/15/1058/004	168 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Entresto 49 mg/51 mg

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

Entresto 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/1/15/1058/004

168 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 56)

EU/1/15/1058/013

196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Entresto 49 mg/51 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entresto 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

Entresto 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
168 filmovertrukne tabletter
196 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/1/15/1058/005	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/006	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/014	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/015	20 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/021	168 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1058/022	196 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Entresto 97 mg/103 mg

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

Entresto 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/1/15/1058/007	168 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 56)
EU/1/15/1058/016	196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Entresto 97 mg/103 mg

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

Entresto 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/1/15/1058/007

168 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 56)

EU/1/15/1058/016

196 filmovertrukne tabletter (7 pakninger med 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Entresto 97 mg/103 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entresto 97 mg/103 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Entresto 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
Entresto 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
Entresto 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 medicinen 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 Entresto
3. Sådan skal du tage Entresto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Entresto er et lægemiddel, som indeholder en angiotensinreceptor-neprilysinhæmmer. Det består af to aktive stoffer, sacubitril og valsartan.

Entresto anvendes til behandling af en langvarig type af hjertesvigt hos voksne.

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 Entresto

Tag ikke Entresto

- 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 af medicin, som kaldes en angiotensin-konverterings-enzymhæmmer (ACE-hæmmer) (fx enalapril, lisinopril eller ramipril). ACE-hæmmere 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 Entresto (se ”Brug af anden medicin sammen med Entresto”).
- hvis du eller et familiemedlem nogensinde har haft en reaktion, som kaldes angioødem (hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals, besvær med at trække vejret) når du har taget en ACE-hæmmer eller en angiotensin-receptorblokker (ARB) (som fx valsartan, telmisartan eller irbesartan).
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du bliver behandlet med et blodtryks-sænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren (se ”Brug af anden medicin sammen med Entresto”).
- hvis du har en alvorlig leversygdom.
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne (det er også bedst at undgå denne medicin i den tidlige graviditet, se ”Graviditet og amning”).

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

Advarsler og forsigtighedsregler

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

- hvis du bliver behandlet med en angiotensin-receptorblokker (ARB) eller aliskiren (se ”Tag ikke Entresto”).
- hvis du nogensinde har haft angioødem (se ”Tag ikke Entresto” og punkt 4 ”Bivirkninger”).
- hvis du har et lavt blodtryk eller tager anden medicin, som kan nedsætte dit blodtryk (fx et 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 alvorlig nyresygdom.
- hvis du er dehydreret
- hvis du har en forsnævret nyrearterie.
- hvis du har en leversygdom.
- hvis du oplever hallucinationer, paranoia (vrangforestillinger) eller ændret søvnmønster.

Din læge vil måske regelmæssigt undersøge mængden af kalium i dit blod i løbet af din behandling med Entresto.

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

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn (under 18 år), da der ikke er gennemført forsøg for denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Entresto

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. 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 Entresto 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 Entresto (se ”Tag ikke Entresto”). Hvis du stopper med at tage Entresto, skal du vente i 36 timer efter at have taget din sidste dosis Entresto, før du må begynde at tage en ACE-hæmmer.
- anden medicin brugt til at behandle hjertesvigt eller til at sænke blodtrykket, som fx angiotensin-receptorblokker eller aliskiren (se ”Tag ikke Entresto”).
- nogle lægemidler kendt som statiner, der bruges til at sænke høje kolesteroltal (fx atorvastatin).
- sildenafil, som er et lægemiddel, 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 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 Entresto.

Graviditet og amning

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 denne medicin, før du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid og vil råde dig til at tage en anden medicin end Entresto.

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

Amning

Entresto 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 Entresto 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.

3. Sådan skal du tage Entresto

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

Du vil normalt skulle starte med at tage 24 mg/26 mg eller 49 mg/51 mg to gange daglig (én tablet om morgenen og én tablet om aftenen). Din læge vil bestemme din nøjagtige startdosis baseret på, hvilken medicin du tidligere har taget. Din læge vil derefter justere dosis 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).

Patienter, der tager Entresto, 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 eventuel anden medicin, du tager, nedsætte dosis af Entresto midlertidigt, eller fuldstændigt stoppe din behandling med Entresto.

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

Hvis du har taget for meget Entresto

Hvis du ved et uheld har taget for mange Entresto-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 Entresto

Det anbefales, at tage medicinen 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 tablet.

Hvis du holder op med at tage Entresto

Hvis du stopper behandlingen med Entresto, kan din tilstand forværres. Stop ikke med at tage din medicin, med mindre 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 Entresto 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 (svimmelhed, uklarhed)
- højt indhold af kalium i blodet (påvist i en blodprøve)
- 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)
- træthed
- (akut) nyresvigt (alvorlig nyresygdom)
- lavt indhold af kalium i blodet (påvist i en blodprøve)
- hovedpine
- besvimelse
- svaghed
- føle sig syg (kvalme)
- lavt blodtryk (svimmelhed, uklare) ved skift fra siddende eller liggende til stående stilling
- gastritis (mavesmerter, kvalme)
- følelse af, at alt drejer rundt
- lavt blodsukkerniveau (påvist i en blodprøve)

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

- allergisk reaktion med udslæt og kløe
- svimmelhed ved skift fra siddende til stående stilling

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- hallucinationer
- ændringer i søvnmønster

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- paranoia (vrangforestillinger)

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 dette lægemiddel, hvis du bemærker at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Entresto 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 er mikrokrystallinsk cellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, crospovidon, magnesiumstearat, talcum og silica, kolloid vandfri.
- 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

Entresto 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.

Entresto 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.

Entresto 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, 56, 168 eller 196 tabletter og i multipakninger med 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 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 LENDA
Trimlini 2D
Lendava 9220
Slovenien

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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