

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Violetinvalkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistetyt reunat, ei jakouurretta, toiselle puolelle on kaiverrettu "NVR" ja toiselle puolelle "LZ". Tabletti on kooltaan noin 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistetyt reunat, ei jakouurretta, toiselle puolelle on kaiverrettu "NVR" ja toiselle puolelle "L1". Tabletti on kooltaan noin 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistetyt reunat, ei jakouurretta, toiselle puolelle on kaiverrettu "NVR" ja toiselle puolelle "L11". Tabletti on kooltaan noin 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Entresto on tarkoitettu aikuispotilaiden oireisen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, kun sairauteen liittyy alentunut ejektiofraktio (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Entresto-valmisteen suositeltu aloitusannos on yksi 49 mg/51 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa, paitsi alla kuvatuissa tilanteissa. Tavoiteannoksen, yksi 97 mg/103 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa, saavuttamiseksi annos on kaksinkertaistettava 2 - 4 viikon kuluessa, huomioiden lääkkeen siedettävyyden potilaalla (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla ilmenee lääkkeen siedettävyyteen liittyviä ongelmia (systolinen verenpaine [SBP] ≤ 95 mmHg, oireinen hypotensio, hyperkalemia, munuaisten toimintahäiriö), suositellaan muiden samanaikaisessa käytössä olevien lääkevalmisteiden annosten säätämistä, Entresto-valmisteen annoksen tilapäistä pienentämistä tai Entresto-hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

PARADIGM-HF-tutkimuksessa Entresto-valmistetta annettiin yhdessä muiden sydämen vajaatoimintaan tarkoitettujen hoitojen kanssa, ACE:n estäjän tai toisen angiotensiini II -reseptorin salpaajan (ATR:n salpaaja) tilalla (ks. kohta 5.1). Kokemusta on vähän potilaista, jotka eivät käytä ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa tai edellä mainittuja lääkkeitä pienellä annostuksella, ja siksi näille potilaille suositellaan kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaa 24 mg/26 mg:n aloitusannosta ja hidasta annoksen suurentamista (kaksinkertaistaminen 3 - 4 viikon välein) (ks. ”TITRATION” kohdassa 5.1).

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on $> 5,4$ mmol/l tai systolinen verenpaine on < 100 mmHg (ks. kohta 4.4). Aloitusannosta 24 mg/26 mg kahdesti vuorokaudessa on harkittava potilaille, joiden systolinen verenpaine on välillä 100 - 110 mmHg.

Entresto-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan kanssa. Entresto-valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa lisää mahdollista angioedeeman riskiä, joten Entresto-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Entresto-tablettien sisältämän valsartaanin hyötyosuus on suurempi kuin valsartaanin hyötyosuus käytettäessä muita markkinoilla olevia tablettimuotoisia valsartaanivalmisteita (ks. kohta 5.2).

Jos annos unohtuu, tulee potilaan ottaa seuraava annos sen normaalina ottoajankohtana. Tabletin jakamista tai murskaamista ei suositella.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annos on säädettävä iäkkäiden potilaiden kohdalla munuaistoiminnan mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 60–90 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) sairastavien potilaiden hoidossa on harkittava aloitusannosta 24 mg/26 mg kahdesti vuorokaudessa. Koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sairastavista potilaista on vain hyvin vähän kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.1), Entresto-valmisteen käytössä tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja aloitusannokseksi suositellaan 24 mg/26 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta, eikä Entresto-valmisteen käyttöä näin ollen suositella.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen annettaessa Entresto-valmistetta potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A). Kliinistä kokemusta keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus B) sairastavien potilaiden hoidosta ja sellaisten potilaiden hoidosta, joiden ASAT/ALAT-arvot ovat yli kaksinkertaiset suhteessa viitearvojen ylärajaan, on vain rajallisesti. Entresto-valmisteen käytössä tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, ja suositeltu aloitusannos on 24 mg/26 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Entresto-valmisteen käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa, biliaarista kirroosia tai kolestaasia (Child-Pughin luokitus C) sairastaville potilaille on vasta-aiheista. (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Entresto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Entresto-valmiste voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Tablettien kanssa on juotava lasillinen vettä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Samanaikainen ACE:n estäjän käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Entresto-valmiste tulee antaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen.
- Tiedossa oleva aiempaan ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan käyttöön liittynyt angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Samanaikainen käyttö aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Vaikea maksan vajaatoiminta, biliaarinen kirroosi tai kolestaasi (ks. kohta 4.2).
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoissalpaus

- Angioedeemariskin suurentumisen vuoksi sakubitriili/valsartaani-valmisteen anto yhdistelmänä ACE:n estäjän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Sakubitriili/valsartaani-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Jos sakubitriili/valsartaani-hoito lopetetaan, ACE:n estäjän käyttö tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia viimeisen sakubitriili/valsartaani-annoksen ottamisen jälkeen. (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).
- Sakubitriili/valsartaani-valmisteen antamista yhdistelmänä suorien reniinin estäjien, kuten aliskireenin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Sakubitriili/valsartaani-valmisteen anto yhdistelmänä aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).
- Entresto-valmiste sisältää valsartaania ja siksi sitä ei pidä antaa samanaikaisesti toisen ATR:n salpaajaa sisältävän lääkevalmisteen kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Hypotensio

Hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan systolinen verenpaine ei ole ≥ 100 mmHg. Tutkimuksiin ei ole osallistunut potilaita, joiden systolinen verenpaine on ollut < 100 mmHg (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa symptomaattista hypotensiota on ilmoitettu sakubitriili/valsartaani-valmistetta käyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.8) ja erityisesti vähintään 65-vuotiailla potilailla, joilla on munuaissairaus ja potilailla, joilla on matala systolinen verenpaine (< 112 mmHg).

Sakubitriili/valsartaani-hoitoa aloitettaessa tai annostitrauksen yhteydessä on seurattava jatkuvasti potilaan verenpainetta. Hypotension ilmetessä suositellaan tilapäistä sakubitriili/valsartaani-annoksen pienentämistä tai valmisteen käytön keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Diureettien ja samanaikaisesti käytettävien verenpainelääkkeiden annoksen muuttamista ja hypotension muiden syiden (esim. hypovolemian) hoitoa on harkittava. Symptomaattinen hypotensio kehittyy todennäköisemmin potilaalle, jonka nestetilavuus on vähentynyt esimerkiksi diureettilääkityksen, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun vuoksi. Natriumvaje ja/tai vähentynyt nestetilavuus on korjattava ennen sakubitriili/valsartaani-hoidon aloittamista, mutta korjaustoimet on harkittava huolellisesti ottaen huomioon tilavuusylikuormituksen riski.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tutkittaessa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, tutkimukseen tulee aina sisällyttää munuaisten toiminnan arviointi. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla on suurempi hypotensioriski (ks. kohta 4.2). Kliinistä kokemusta on erittäin vähän potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu GFR < 30 ml/min/1,73 m²), ja näillä potilailla hypotensioriski voi olla suurin (ks. kohta 4.2). Kokemusta loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole lainkaan, joten sakubitriili/valsartaani-valmisteen käyttöä ei suositella.

Munuaisten toiminnan heikkeneminen

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käytön yhteydessä munuaisten toiminta saattaa heikentyä. Kuivuminen tai samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) käyttö saattaa suurentaa riskiä edelleen (ks. kohta 4.5). Annoksen pienentämistä on harkittava potilailla, joiden munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi.

Hyperkalemia

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on $> 5,4$ mmol/l. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käytön yhteydessä hyperkalemian riski saattaa suurentua, mutta myös hypokalemiaa voi ilmetä (ks. kohta 4.8). Seerumin kaliumarvojen seuranta on suositeltavaa, varsinkin jos potilaalla on riskitekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus tai aldosteronin vajaeritystä, tai jos potilas saa ravinnosta runsaasti kaliumia tai käyttää mineralokortikoidiantagonisteja (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla ilmenee kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa, samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annoksen muuttamista tai tilapäistä annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä suositellaan. Jos potilaan seerumin kaliumarvo on $> 5,4$ mmol/l, hoidon lopettamista on harkittava.

Angioedeema

Sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu angioedeemaa. Jos potilaalle kehittyy angioedeema, sakubitriili/valsartaani-hoito on keskeytettävä välittömästi ja potilasta on hoidettava ja seurattava asianmukaisesti, kunnes oireet ja merkit ovat kadonneet täysin ja pysyvästi. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Kun potilaalla on ollut vahvistettu kasvoihin ja huuliin rajoittunut angioedeema, se on yleensä hävinnyt ilman hoitoa. Antihistamiineista on kuitenkin ollut apua oireiden lievittämisessä.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turpoaminen, saattaa johtaa kuolemaan. Jos angioedeema vaikuttaa kieleen, äänihuulten alueeseen tai kurkunpään, se todennäköisesti ahtauttaa hengitysteitä. Tällöin potilaalle on annettava nopeasti asianmukaista hoitoa, kuten adrenaliiniliuosta 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) ja/tai on ryhdyttävä toimenpiteisiin, jotka ovat tarpeen varmistamaan, että potilaan hengitystiet pysyvät auki.

Potilaita, joilla oli aiemmin ilmennyt angioedeemaa, ei tutkittu. Näiden potilaiden hoidossa sakubitriili/valsartaani-valmisteella suositellaan varovaisuutta, koska heillä saattaa olla suurentunut angioedeemariski. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen anto on vasta-aiheista potilaille, joilla on aiemmin ilmennyt angioedeemaa ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan käytön yhteydessä, tai joilla on perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema (ks. kohta 4.3).

Tummaihoisilla potilailla on lisääntynyt alttius angioedeeman kehittymiselle (ks. kohta 4.8).

Munuaisvaltimon ahtauma

Sakubitriili/valsartaani saattaa suurentaa veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on molemminpuolinen tai toispuolinen munuaisvaltimon ahtauma. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma, ja munuaisten toiminnan seuraaminen on suositeltavaa.

Potilaat, joiden NYHA-toimintakykyluokka on IV

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa sakubitriili/valsartaani-hoito potilaille, joiden NYHA-toimintakykyluokka on IV, koska kliinistä kokemusta tästä potilasryhmästä on vähän.

B-tyypin natriureettinen peptidi (BNP)

BNP ei sovellu sydämen vajaatoiminnan biomerkkiaineeksi sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaville potilaille, koska se on neprilysiinin substraatti (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kliinistä kokemusta on rajallisesti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus B) sairastavien potilaiden tai sellaisten potilaiden hoidosta, joiden ASAT/ALAT-arvot ovat yli kaksinkertaiset suhteessa viitearvojen ylärajaan. Näiden potilaiden altistuminen lääkkeelle voi olla tavallista suurempi ja käytön turvallisuutta ei ole osoitettu. Tällaisten potilaiden hoidossa suositellaan noudattamaan varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Sakubitriili/valsartaani-hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, biliaarinen kirroosi tai kolestaasi (Child-Pughin luokitus C) (ks. kohdat 4.3).

Psyykkiset häiriöt

Sakubitriili/valsartaanin käyttöön on yhdistetty psyykkisiä oireita kuten hallusinaatioita, vainoharhaisuutta ja unihäiriöitä, jotka ovat yhteydessä psykoottisiin tiloihin. Mikäli potilas kokee tällaisia oireita, tulee harkita sakubitriili/valsartaani-hoidon lopettamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, joiden perusteella käyttö on vasta-aiheista

ACE:n estäjät

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista, sillä neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen esto saattaa lisätä angioedeeman riskiä.

Sakubitriili/valsartaani-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. ACE:n estäjän käyttö tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia viimeisen sakubitriili/valsartaani-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Aliskireeni

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3). Sakubitriili/valsartaani-valmisteen antoa yhdistelmänä suorien reniinien estäjien, kuten aliskireenin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Sakubitriili/valsartaani-lääkkeen ja aliskireenin yhdistelmän käyttöön voi mahdollisesti liittyä useammin haittavaikutustapahtumia, kuten hypotensiota, hyperkalemiaa ja heikentynyttä munuaisten toimintaa (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Yhteisvaikutukset, joiden perusteella samanaikaista käyttöä ei suositella

Sakubitriili/valsartaani-valmiste sisältää valsartaania ja siksi sitä ei pidä antaa samanaikaisesti muuta ATR:n salpaajaa sisältävän lääkevalmisteen kanssa (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta edellyttävät yhteisvaikutukset

OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattit, esim. statiinit

In vitro -tulokset osoittavat, että sakubitriili estää OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajaproteiineja. Sen vuoksi Entresto saattaa lisätä OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien, kuten statiinien, systeemistä altistusta. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja atorvastatiinin samanaikainen antaminen suurensi atorvastatiinin ja sen metaboliittien C_{max}-arvon enimmillään kaksinkertaiseksi ja AUC-arvon enimmillään 1,3-kertaiseksi. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja statiinien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Entresto-valmisteen ja simvastatiinin samanaikaisen antamisen yhteydessä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.

PDE5:n estäjät, kuten sildenafili

Kun vakaassa tilassa oleville hypertensiopotilaille annettiin sakubitriili/valsartaani-valmisteen lisäksi kerta-annos sildenafiliä, verenpaine laski huomattavasti enemmän kuin pelkästään sakubitriili/valsartaani-valmisteella. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaville potilaille aloitetaan sildenafilihoito tai hoito jollakin muulla PDE5:n estäjällä.

Kalium

Kaliumia säästävien diureettien (triamtereenin tai amiloridin), mineralokortikoidiantagonistien (kuten spironolaktonin tai eplerenonin), kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkkeiden (kuten hepariinin) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin kalium- ja kreatiiniipitoisuuksia. Seerumin kaliumarvojen seuranta on suositeltavaa, jos sakubitriili/valsartaani-valmistetta annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjät

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä iäkkäillä potilailla, potilailla, joiden nestetilavuus on vähentynyt (kuten diureetteja käyttävillä potilailla), tai potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Sen vuoksi suositellaan munuaisten toiminnan seuranta, kun NSAID-lääkkeitä samanaikaisesti käyttäville potilaille aloitetaan sakubitriili/valsartaani-hoito tai sitä muutetaan (ks. kohta 4.4).

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien tai ATR:n salpaajien, mukaanlukien sakubitriili/valsartaanin, samanaikaisen käytön aikana on ilmoitettu ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien suurenemista ja toksisuutta. Siksi tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella. Seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa suositellaan, jos yhdistelmän käyttö on tarpeen. Jos käytetään myös diureettia, litiumtoksisuuden riski saattaa lisääntyä entisestään.

Furosemidi

Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen ja furosemidin samanaikainen anto ei vaikuttanut sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen farmakokinetiikkaan, mutta pienensi furosemidin C_{max} -arvoa 50 % ja AUC-arvoa 28 %. Vaikka virtsan volyymissä ei todettu merkityksellistä muutosta, natriumin erittyminen virtsaan väheni 4 ja 24 tunnin kuluessa samanaikaisesta annosta. Furosemidin keskimääräinen vuorokausiannos pysyi samana lähtötilanteesta PARADIGM-HF-tutkimuksen loppuun sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneilla potilailla.

Nitraatit, esim. nitroglyseriini

Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen ja laskimoon annetun nitroglyseriinin välillä ei todettu yhteisvaikutuksia verenpaineen alenemisen suhteen. Nitroglyseriini ja sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen samanaikaiseen antoon liittyi 5 sydämen lyönnin ero sykkeessä (per minuutti) pelkkään nitroglyseriiniin verrattuna. Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen samanaikainen käyttö kielen alle, suun kautta tai ihon kautta annosteltavien nitraattien kanssa voi aiheuttaa samanlaisen vaikutuksen sydämen sykkeeseen. Yleensä annosmuutoksiin ei ole tarvetta.

OATP- ja MRP2-kuljettajaproteiinit

Sakubitriilin aktiivinen metaboliitti (LBQ657) ja valsartaani ovat OATP1B1:n, OATP1B3:n, OAT1:n ja OAT3:n substraatteja; valsartaani on myös MRP2:n substraatti. Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen samanaikainen käyttö OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OAT3:n estäjien (kuten rifampisiin, siklosporiinin), OAT1:n estäjien (kuten tenofoviirin, sidofoviirin) tai MRP2:n estäjien (kuten ritonaviirin) kanssa saattaa sen vuoksi lisätä systeemistä altistusta LBQ657:lle tai valsartaanille. Asianmukaista huolellisuutta on noudatettava, kun aloitetaan tai lopetetaan tällaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö.

Metformiini

Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen ja metformiinin samanaikainen anto pienensi sekä metformiinin C_{max} - että AUC-arvoa 23 %. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Potilaan kliininen tila on sen vuoksi arvioitava aloitettaessa sakubitriili/valsartaani-hoitoa metformiinia saaville potilaille.

Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia

Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen käytön aikana ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia, kun sitä annettiin samanaikaisesti digoksiinin, varfariinin, hydroklooritiatsidin, amlodipiinin, omepratsolin, karvedilolin tai levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmän kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja valmisteeseen käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Valsartaani

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. ATR:n salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos ATR:n salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikana turvalliseksi todettu verenpainelääkitys, ellei ATR:n salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ATR:n salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys. Tiedetään, että altistuminen ATR:n salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminnan heikkeneminen, lapsiveden määrän pieneneminen, kallon luutumisen hidastuminen) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminnan pettäminen, hypotensio, hyperkalemia).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ATR:n salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ATR:n salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohta 4.3).

Sakubitriili

Sakubitriilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole kokemusta. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Sakubitriili/valsartaani

Sakubitriili/valsartaani-valmisteeseen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole kokemusta. Sakubitriili/valsartaani-valmisteella suoritetuissa eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sakubitriili/valsartaani ihmisen rintamaitoon. Entresto-valmisteeseen aineosat, sakubitriili ja valsartaani, erittyivät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisen riskin vuoksi. On päätettävä, pidättäytytäänkö rintaruokinnasta vai lopetetaanko Entresto-valmisteen käyttö rintaruokinnan ajaksi, ottaen huomioon sakubitriili/valsartaani-valmisteen merkitys äidille.

Hedelmällisyys

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa ei osoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sakubitriili/valsartaani-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset sakubitriili/valsartaani-hoidon aikana ovat olleet hypotensio (17,6%), hyperkalemia (11,6%) ja munuaisten vajaatoiminta (10,1%) (ks. kohta 4.4). Angioedeemaa on raportoitu sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneilla potilailla (0,5%) (ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on järjestetty elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti ja esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Suosittelu termi	Yleisyysluokka
Veri ja imukudos	Anemia	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalemia*	Hyvin yleinen
	Hypokalemia	Yleinen
	Hypoglykemia	Yleinen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen
	Pyörtyminen	Yleinen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Yleinen
Verisuonisto	Hypotensio*	Hyvin yleinen
	Ortostaattinen hypotensio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Gastriitti	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Angioedeema*	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaistoiminnan huononeminen*	Hyvin yleinen
	Munuaisten vajaatoiminta (munuaisten vajaatoiminta, munuaisten äkillinen vajaatoiminta)	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Yleinen
	Voimattomuus	Yleinen
Psykkiset häiriöt	Hallusinaatiot**	Harvinainen
	Unihäiriöt	Harvinainen
	Vainoharhaisuus	Hyvin harvinainen

* Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

** Mukaanlukien audittiiviset ja visuaaliset hallusinaatiot

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Angioedeema

Angioedeemaa on ilmoitettu sakubitrili/valsartaani-valmistetta saaneilla potilailla. PARADIGM-HF-tutkimuksessa angioedeemaa raportoitiin 0,5 %:lla sakubitrili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista ja 0,2 %:lla enalapriilia saaneista potilaista. Angioedeeman ilmaantuvuus oli suurempi mustaihoisilla sakubitrili/valsartaani-valmistetta saaneilla (2,4 %) ja enalapriilia saaneilla (0,5 %) (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemia ja kaliumpitoisuus seerumissa

PARADIGM-HF-tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista 11,6 %:lla ilmoitettiin hyperkalemiaa ja 19,7 %:lla potilaista oli yli 5,4 mmol/l:n seerumin kaliumpitoisuus, kun vastaavat luvut enalapriilihoitoa saaneilla potilailla olivat 14,0 % ja 21,1 %.

Verenpaine

PARADIGM-HF-tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista 17,6 %:lla raportoitiin hypotensiota ja 4,76 %:lla kliinisesti merkitsevää alhaista systolista verenpainetta (< 90 mmHg ja > 20 mmHg:n alenema lähtötasosta). Vastaavat luvut enalapriilihoitoa saaneilla potilailla olivat 11,9 % ja 2,67 %.

Munuaisten vajaatoiminta

PARADIGM-HF-tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmistetta saaneista potilaista 10,1 %:lla raportoitiin munuaisten vajaatoimintaa, kun vastaava luku enalapriilihoitoa saaneilla potilailla oli 11,5 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyvää tietoa ihmisistä on vähän. Terveillä vapaaehtoisilla tutkittiin kerta-annoksena annettua 583 mg sakubitriilia ja 617 mg valsartaania sisältävää annosta sekä toistuvia 437 mg sakubitriilia ja 463 mg valsartaania sisältäviä annoksia (14 päivää) ja ne siedettiin hyvin.

Yliannostuksen todennäköisin oire on hypotensio, joka johtuu sakubitriili/valsartaani-valmisteen verenpainetta alentavista vaikutuksista. Potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa.

Lääkevalmiste ei todennäköisesti eliminoitu hemodialyysissä, koska se sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat), muut yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09DX04

Vaikutusmekanismi

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen vaikutusmekanismi perustuu sen toimintaan angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjänä, sillä sen sisältämän sakubitriili-aihiolääkkeen aktiivinen metaboliitti LBQ657 estää neprilysiiniä (neutraaliendopeptidaasi; NEP) ja samanaikaisesti valsartaani salpaa tyypin I angiotensiini II (AT1) -reseptoria. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen toisiaan täydentävät kardiovaskulaariset hyödyt sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla johtuvat siitä, että LBQ657 lisää neprilysiinin pilkkomia peptidejä, kuten natriureettisia peptidejä (NP) ja samanaikaisesti valsartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksia. Natriureettiset peptidit vaikuttavat aktiivisesti membraaniin sitoutuneita guanylyylisyklaasiin kytkettyjä reseptoreja, minkä seurauksena toisiolähteen, syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP), pitoisuudet suurenevat, mikä saattaa johtaa vasodilataatioon, natriureesiin, diureesiin, antihypertrofisiin ja antifibroottisiin vaikutuksiin. Lisäksi glomerulusten suodatusnopeus suurenee, munuaisten verenkierto lisääntyy, reniinin ja aldosteronin vapautuminen estyy ja sympaattinen aktiivisuus vähenee.

Valsartaani estää angiotensiini II:n haitallisia kardiovaskulaarisia ja munuaisiin kohdistuvia vaikutuksia salpaamalla selektiivisesti AT1-reseptoria. Lisäksi se estää angiotensiini II:sta riippuvaista aldosteronin vapautumista. Tämä estää RAA-järjestelmän jatkuvaa aktivaatiota, mikä johtaisi vasokonstriktioon, munuaisperäiseen natriumin ja nesteen kertymiseen, solujen kasvun ja lisääntymisen aktivoitumiseen ja sen seurauksena maladaptiivisiin kardiovaskulaarisiin rakennemuutoksiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sakubitriili/valsartaani-valmisteiden farmakodynaamisia vaikutuksia arvioitiin antamalla kerta-annoksia ja toistuvia annoksia terveille tutkittaville ja sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja vaikutukset ovat yhdenmukaiset samanaikaisen neprilysiinin eston ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksen kanssa. Seitsemän päivää kestäneessä valsartaanikontrolloidussa tutkimuksessa sakubitriili/valsartaani-valmisteiden antaminen potilaille, joilla oli alentunut ejektiofraktio (HFrEF), johti alussa lisääntyneeseen natriureesiin, lisäsi virtsan cGMP:tä ja pienensi keskialueen A-tyypin natriureettisen propeptidin (MR-proANP) ja N-terminaalisen B-tyypin natriureettisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuuksia plasmassa valsartaaniin verrattuna. 21 päivää kestäneessä HFrEF-potilailla tehdyssä tutkimuksessa hoito sakubitriili/valsartaani-valmisteella vähensi lähtötilanteeseen verrattuna huomattavasti virtsan A-tyypin natriureettista peptidiä (ANP:tä) ja cGMP:tä ja plasman cGMP:tä sekä vähensi plasman NT-proBNP:tä, aldosteronia ja endoteliini 1:tä. Samalla myös AT1-reseptori salpautui, minkä osoittivat plasman reniiniaktiivisuuden lisääntyminen ja plasman reniinipitoisuuksien suureneminen. PARADIGM-HF-tutkimuksessa hoito sakubitriili/valsartaani-valmisteella vähensi plasman NT-proBNP:tä ja lisäsi plasman B-tyypin natriureettista peptidiä (BNP) ja virtsan cGMP:tä enalapriiliin verrattuna. BNP ei ole sopiva sydämen vajaatoiminnan biomerkkiaine sakubitriili/valsartaani-valmistetta saavilla potilailla, koska BNP on neprilysiinin substraatti (ks. kohta 4.4). NT-proBNP ei puolestaan ole neprilysiinin substraatti ja siksi se on sopivampi biomerkkiaine.

Terveillä miespuolisilla tutkittavilla tehdyssä kattavassa kliinisessä QTc-tutkimuksessa kerta-annoksina annettujen sakubitriili/valsartaani-valmisteiden 194 mg sakubitriilia ja 206 mg valsartaania ja 583 mg sakubitriilia ja 617 mg valsartaania sisältävillä annoksilla ei ollut lainkaan vaikutusta sydämen repolarisaatioon.

Neprilysiini on yksi monista entsyymeistä, jotka osallistuvat beeta-amyloidin (A β) poistamiseen aivoista ja selkäydinnesteestä (CSF). Kun terveille tutkittaville annettiin sakubitriili/valsartaani-valmistetta 194 mg sakubitriilia ja 206 mg valsartaania sisältävä annos kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, selkäydinnesteen A β 1-38 lisääntyi lumevalmisteeseen verrattuna; selkäydinnesteen A β 1-40:n ja A β 1-42:n pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä (ks. kohta 5.3).

Kliininen teho ja turvallisuus

Vahvuuksiin 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg viitataan joissakin julkaisuissa termein 50, 100 tai 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, keskeinen, vaiheen III tutkimus oli monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, johon osallistui 8 442 potilasta ja jossa verrattiin sakubitriili/valsartaani-valmistetta ja enalapriilia. Molempia valmisteita annettiin sydämen vajaatoiminnan muun hoidon lisäksi aikuisille potilaille, joilla oli NYHA-luokan II–IV krooninen sydämen vajaatoiminta ja alentunut ejektiofraktio (vasemman kammion ejektiofraktio [LVEF] \leq 40 %, muutettu myöhemmin \leq 35 %:ksi). Ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttuja oli kardiovaskulaarikuolema tai sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito. Potilaat, joiden systolinen verenpaine oli $<$ 100 mmHg, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) ja vaikea maksan vajaatoiminta, suljettiin pois tutkimuksen seurantavaiheesta ja siksi tällaisia potilaita ei prospektiivisesti tutkittu.

Ennen osallistumistaan tutkimukseen potilaita oli hoidettu hyvin ja he olivat saaneet tavanomaista hoitoa ACE:n estäjillä tai ATR:n salpaajilla (> 99 %), beetasalpaajilla (94 %), mineralokortikoidiantagonisteilla (58 %) ja diureeteilla (82 %). Seurannan keston mediaani oli 27 kuukautta ja potilaita hoidettiin korkeintaan 4,3 vuoden ajan.

Potilaiden täytyi keskeyttää hoitonsa ACE:n estäjällä tai ATR:n salpaajalla ja siirtyä sekventiaaliseen yksöissokkoutettuun alkuseurantajaksoon, jonka aikana he saivat 10 mg enalapriilia kaksi kertaa vuorokaudessa, minkä jälkeen he siirtyivät yksöissokkoutettuun hoitoon, jonka aikana he saivat 100 mg sakubitriili/valsartaani-valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa, josta annos suurennettiin 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (tänä aikana tapahtuneet hoidon keskeytykset, ks. kohta 4.8). Tämän jälkeen tutkittavat satunnaistettiin tutkimuksen kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jonka aikana he saivat joko 200 mg sakubitriili/valsartaani-valmistetta tai 10 mg enalapriilia kaksi kertaa vuorokaudessa [sakubitriili/valsartaani (n = 4 209); enalapriili (n = 4 233)].

Tutkimuspopulaation keski-ikä oli 64 vuotta ja 19 % tutkittavista oli vähintään 75-vuotiaita. Satunnaistamishetkellä 70 % potilaista luokiteltiin NYHA-luokkaan II, 24 % luokkaan III ja 0,7 % luokkaan IV. Keskimääräinen LVEF oli 29 % ja 963 (11,4 %) potilaalla lähtötilanteen LVEF oli > 35 % ja ≤ 40%.

Tutkimuksen päättyessä 76 % sakubitriili/valsartaani-ryhmän potilaista käytti edelleen 200 mg:n tavoiteannosta kaksi kertaa vuorokaudessa (keskimääräinen vuorokausiannos oli 375 mg). Tutkimuksen päättyessä 75 % enalapriiliryhmän potilaista käytti edelleen 10 mg:n tavoiteannosta kaksi kertaa vuorokaudessa (keskimääräinen vuorokausiannos oli 18,9 mg).

Sakubitriili/valsartaani-hoito oli tehokkaampaa kuin enalapriilihoito, sillä se pienensi kardiovaskulaarikuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitojen riskin 21,8 %:iin verrattuna 26,5 %:iin enalapriilihoitoa saaneilla potilailla. Absoluuttinen riski pieneni 4,7 % kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan yhdistelmämuuttujan osalta, 3,1 % pelkän kardiovaskulaarikuoleman suhteen ja 2,8 % pelkän ensimmäisen sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon suhteen. Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan suhteellinen riski pieneni 20 % enalapriiliin nähden (ks. taulukko 2). Tämä vaikutus havaittiin varhain ja se säilyi koko tutkimuksen ajan (ks. kuva 1). Molemmat ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan komponentit vaikuttivat riskin pienenemiseen. Kardiovaskulaarikuolemantapauksista 45 % oli äkillisiä kuolemantapauksia, ja niiden määrä pieneni 20 %:lla sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna enalapriililla hoidettuihin potilaisiin (riskisuhde 0,80, p = 0,0082). Kardiovaskulaarikuolemantapauksista 26 % johtui pumppausvajavuudesta, ja niiden määrä pieneni 21 %:lla sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna enalapriililla hoidettuihin potilaisiin (riskisuhde 0,79, p = 0,0338).

Tämä riskin pieneneminen havaittiin kaikissa alaryhmissä, jotka perustuivat sukupuoleen, ikään, rotuun, maantieteelliseen sijaintiin, NYHA-luokitukseen (II/III), ejektiofraktioon, munuaisten toimintaan, diabetes- tai hypertensiotaustaan, aiempaan sydämen vajaatoiminnan vuoksi saatuun hoitoon ja eteisvärinään.

Sakubitriili/valsartaani-hoito pidensi elossaoloaikaa ja vähensi merkittävästi kaikki kuolinsyyt kattavaa kuolleisuutta 2,8 % (sakubitriili/valsartaani 17 %, enalapriili 19,8 %). Suhteellinen riski pieneni 16 %:lla enalapriiliin verrattuna (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttuun, sen osatekijöihin ja kaikki kuolinsyyt kattavaan kuolleisuuteen, seurannan mediaani 27 kuukautta

	Sakubitrili/ valsartaani N = 4 187 [#] n (%)	Enalapriili N = 4 212 [#] n (%)	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Suhteellisen riskin vähenemä	p-arvo ***
Kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttaja*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan yksittäiset osatekijät					
Kardiovaskulaarikuolema**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
Ensimmäinen sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan vuoksi	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Toissijainen päätetapahtuma					
Kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

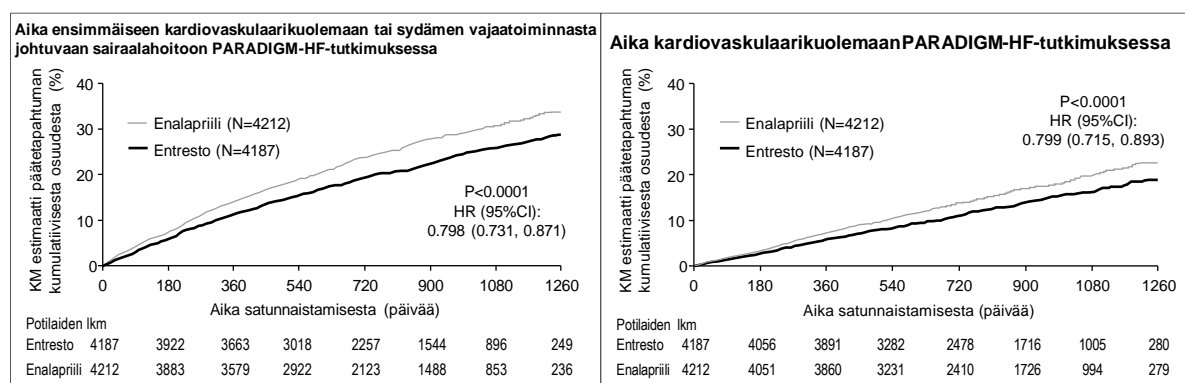
*Ensisijainen päätemuuttaja määriteltiin aikana ensimmäiseen tapahtumaan, joita olivat kardiovaskulaarikuolema tai sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan vuoksi.

**Kardiovaskulaarikuolema kattaa potilaat, jotka kuolivat viimeiseen tietojenkeräyspäivään mennessä aiemmasta sairaalahoidosta riippumatta.

***Yksisuuntainen p-arvo

[#] Koko analyysisarja

Kuva 1 Kaplan-Meier-käyrät ensisijaiselle yhdistelmäpäätemuuttujalle ja kardiovaskulaarikuoleman osatekijälle



TITRATION

TITRATION oli 12 viikon pituinen turvallisuus- ja siedettävyystudkimus, johon osallistui 538 potilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) ja systolinen toimintahäiriö (vasemman kammion ejektiofraktio $\leq 35\%$) ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia tai jotka ennen tutkimukseen osallistumistaan olivat saaneet vaihtelevia annoksia ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia. Potilaille annettu sakubitrili/valsartaani-valmisteen aloitusannos oli 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja annos suurennettiin 100 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa ja sitten tavoiteannokseen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa joko 3 viikon tai 6 viikon kuluessa.

Suurempi osa potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia tai jotka saivat pieniannoksista hoitoa (joka vastasi < 10 mg enalapriilia vuorokaudessa), pystyi saavuttamaan ja jatkamaan 200 mg:n sakubitriili/valsartaani-annoksen ottamista, kun annos suurennettiin 6 viikon aikana (84,8 %) verrattuna 3 viikon aikana (73,6 %) tapahtuneeseen annoksen suurentamiseen. Yhteensä 76 % potilaista saavutti sakubitriili/valsartaani-valmisteen tavoiteannoksen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja jatkoi sitä keskeyttämättä hoitoa tai pienentämättä annosta 12 viikon ajan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset sakubitriili/valsartaani-valmisteen käytöstä kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä sydämen vajaatoiminnan hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen sisältämän valsartaanin biologinen hyötyosuus on suurempi kuin muilla markkinoilla olevien tablettimuotoisilla valmisteilla: sakubitriili/valsartaani-valmisteen sisältämä 26 mg, 51 mg ja 103 mg valsartaania on vastaava kuin muilla tablettimuotoisilla markkinoilla olevilla valmisteilla, jotka sisältävät 40 mg, 80 mg ja 160 mg valsartaania.

Imeytyminen

Suun kautta antamisen jälkeen sakubitriili/valsartaani hajoaa valsartaaniksi ja sen aihiolääkkeeksi sakubitriiliksi. Sakubitriili metaboloituu edelleen aktiiviseksi metaboliitiksi LBQ657:ksi. Valsartaani saavuttaa huippupitoisuutensa plasmassa 2 tunnin kuluttua, sakubitriili 1 tunnin kuluttua ja LBQ657 2 tunnin kuluttua. Sakubitriilin absoluuttisen oraalisuuden arvioidaan olevan yli 60 % ja valsartaanin 23 %.

Kun sakubitriili/valsartaani-valmistetta annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa, sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin kolmessa vuorokaudessa. Sakubitriili ja valsartaani eivät vakaassa tilassa akkumuloitu merkittävästi, mutta LBQ657 akkumuloituu 1,6-kertaisesti. Valmisteen antaminen aterian yhteydessä ei vaikuta kliinisesti merkityksellisellä tavalla sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin systeemiin altistuksiin. Sakubitriili/valsartaani-valmiste voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (94–97 %). Kun verrattiin altistuksia plasmassa ja selkäydinnesteessä, todettiin, että LBQ657:n kyky läpäistä veri-aivoeste on vähäinen (0,28 %). Keskimääräinen valsartaanin näennäinen jakautumistilavuus oli 75 litraa ja sakubitriilin 103 litraa.

Biotransformaatio

Sakubitriili muuttuu karboksyyliesteriäsiin 1b:n ja 1c:n vaikutuksesta helposti LBQ657:ksi. LBQ657 ei metaboloitu edelleen merkittävästi. Valsartaanin metaboloituminen on hyvin vähäistä; vain noin 20 % annoksesta saadaan talteen metaboliitteina. Plasmasta on todettu valsartaanin hydroksyyli metaboliittia pieninä pitoisuuksina (< 10 %).

Sakubitriilin ja valsartaanin CYP450-entsyymivälitteinen metabolia on hyvin vähäistä, joten CYP450-entsyymeihin vaikuttavilla lääkevalmisteilla ei odoteta olevan vaikutusta farmakokinetiikkaan.

In vitro metabolia-tutkimukset osoittavat, että mahdollisuus CYP450-entsyymivälitteisille yhteisvaikutuksille on vähäinen, koska sakubitriili/valsartaani-valmiste metaboloituu rajoitetusti CYP450-entsyymien välityksellä. Sakubitriili/valsartaani-valmiste ei indusoi eikä inhiboi CYP450-entsyymejä.

Eliminaatio

Suun kautta antamisen jälkeen 52–68 % sakubitriilista (pääasiassa LBQ657:nä) ja noin 13 % valsartaanista ja sen metaboliiteista erittyy virtsaan; 37–48 % sakubitriilista (pääasiassa LBQ657:nä) ja 86 % valsartaanista ja sen metaboliiteista erittyy ulosteeseen.

Sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani poistuvat plasmasta niin, että sakubitriilin keskimääräinen eliminaatiopuoliintumisaika ($T_{1/2}$) on noin 1,43 tuntia, LBQ657:n 11,48 tuntia ja valsartaanin 9,90 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin farmakokinetiikka oli suunnilleen lineaarinen sakubitriili/valsartaani-valmisteen annosalueella, joka vaihteli annoksesta 24 mg sakubitriilia/26 mg valsartaania annokseen 97 mg sakubitriilia/103 mg valsartaania.

Erytisryhmät

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiailla tutkittavilla LBQ657-altistus on 42 % suurempi ja valsartaanialtistus 30 % suurempi kuin nuoremmilla tutkittavilla.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla munuaisten toiminnan ja systeemisen altistuksen välillä todettiin korrelaatio LBQ657:llä. Altistuminen LBQ657:lle keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla potilailla oli 1,4 kertaa suurempi ja altistuminen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla potilailla 2,2 kertaa suurempi kuin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, suurin PARADIGM-HF-tutkimukseen osallistunut potilasryhmä). Altistuminen valsartaanille oli samankaltainen potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta kuin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta. Dialyysihoitoa saavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. LBQ657 ja valsartaani sitoutuvat kuitenkin voimakkaasti plasman proteiineihin eivätkä siten todennäköisesti poistu tehokkaasti dialyysissä.

Heikentynyt maksan toiminta

Samankaltaisiin terveisiin tutkittaviin verrattuna lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sakubitriilialtistus suureni 1,5-kertaiseksi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 3,4-kertaiseksi. Vastaavat LBQ657-altistukset suurenivat 1,5- ja 1,9-kertaisiksi ja valsartaanialtistukset 1,2- ja 2,1-kertaisiksi. Terveisiin kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna LBQ657:n vapaiden pitoisuuksien aiheuttama altistus suureni kuitenkin 1,47-kertaisesti potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja 3,08-kertaisesti potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valsartaanin vapaiden pitoisuuksien aiheuttamat altistukset suurenivat vastaavasti 1,09-kertaisesti ja 2,20-kertaisesti. Sakubitriili/valsartaani-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa, sappikirroosia tai kolestaasia sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Sukupuolen vaikutus

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen (sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin) farmakokinetiikka on samanlainen mies- ja naispuolisilla tutkittavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset (sakubitriili/valsartaani-valmistetta ja/tai sen komponentteja sakubitriilia tai valsartaania sisältävät tutkimukset mukaan lukien) eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyys, lisääntyminen ja kehitys

Sakubitriili/valsartaani-hoito organogeneesin aikana lisäsi rottien alkio/sikiökuolleisuutta vähintään 49 mg sakubitriilia/51 mg valsartaania/kg sisältävällä vuorokausiannoksella ($\leq 0,72$ -kertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen [MRHD] nähden AUC-arvosta laskettuna) ja kaneilla vähintään 4,9 mg sakubitriilia/5,1 mg valsartaania/kg sisältävällä vuorokausiannoksella (2-kertainen MRHD-annokseen nähden valsartaanin AUC-arvosta laskettuna ja 0,03-kertainen LBQ657:n AUC-arvosta laskettuna). Sikiökauden hydrokefalian pienen ilmaantuvuuden perusteella valmiste on teratogeeninen. Teratogeenisuus liittyy emolle toksisiin annoksiin, mikä todettiin kaneilla vähintään 4,9 mg sakubitriilia/5,1 mg valsartaania/kg sisältävällä sakubitriili/valsartaani-annoksella vuorokaudessa. Kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia (pääosin kardiomegaliaa) havaittiin kanisikiöillä annostasoilla, jotka eivät olleet emolle toksisia (1,46 mg sakubitriili/1,54 mg valsartaani/kg/vrk). Kaneilla todettiin myös kahden luustoon liittyvän muutoksen lievää lisääntymistä sikiöillä (sikiöaikainen rintalastan kehityshäiriö, rintalastan kaksiosainen luutumisen), kun emoille annettiin sakubitriili/valsartaani-valmistetta annoksella 4,9 mg sakubitriilia/5,1 mg valsartaania/kg/vrk. Sakubitriili/valsartaani-valmisteen haitalliset vaikutukset alkioon ja sikiöön johtuvat ATR:n salpaajavaikutuksista (ks. kohta 4.6).

Organogeneesin aikana sakubitriilihoito aiheutti alkio- ja sikiökuolemia ja alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta (alentuneita sikiöiden painoja ja luuston epämuodostumia) kaneilla annoksilla, joihin liittyi emotoksisuutta (500 mg/kg/vrk; LBQ657:n AUC-arvon perusteella 5,7-kertainen MRHD-annokseen nähden). Lievää yleistä luutumisen hidastumista todettiin annoksilla > 50 mg/kg/vrk. Tätä löydöstä ei pidetä haitallisena. Näyttöä alkio- tai sikiötoksisuudesta tai teratogeenisuudesta ei todettu sakubitriilia saaneilla rotilla. Sakubitriilin annos, joka ei aiheuta haittavaikutuksia (NOAEL) alkioille tai sikiöille, oli vähintään 750 mg/kg/vrk rotilla ja 200 mg/kg/vrk kaneilla (LBQ657:n AUC-arvon perusteella 2,2-kertainen MRHD-annokseen nähden).

Rottien pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneet tutkimukset, jotka tehtiin sakubitriilillä suurina annoksina, jotka olivat korkeintaan 750 mg/kg vuorokaudessa (2,2-kertaiset MRHD-annokseen nähden AUC-arvosta laskettuna), ja valsartaanilla annoksina, jotka olivat korkeintaan 600 mg/kg vuorokaudessa (0,86-kertaiset MRHD-annokseen nähden AUC-arvosta laskettuna), osoittavat että sakubitriili/valsartaani-hoito organogeneesin, tiineyden ja imetyksen aikana saattaa vaikuttaa poikasten kehitykseen ja selviytymiseen.

Muut prekliiniset löydökset

Sakubitriili/valsartaani

Sakubitriili/valsartaani-valmisteen vaikutuksia selkäydinnesteen ja aivokudoksen beeta-amyloidipitoisuuksiin arvioitiin nuorilla (2–4-vuotiailla) cynomolgus-apinoilla, jotka saivat sakubitriili/valsartaani-valmistetta (24 mg sakubitriilia/26 mg valsartaania/kg vuorokaudessa) kahden viikon ajan. Tässä tutkimuksessa cynomolgus-apinoiden selkäydinnesteen beeta-amyloidipuhdistuma väheni, mikä samalla suurensi selkäydinnesteen A β 1-40-, A β 1-42- ja A β 1-38-pitoisuuksia. Aivojen A β -pitoisuuksissa ei havaittu vastaavaa suurenemista. Kahden viikon pituisessa tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ihmisillä ei havaittu selkäydinnesteen A β 1-40- tai A β 1-42-pitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 5.1). Toksikologisessa tutkimuksessa cynomolgus-apinoilla, jotka saivat sakubitriili/valsartaani-valmistetta 146 mg sakubitriilia/154 mg valsartaania/kg vuorokaudessa 39 viikon ajan, näyttöä ei saatu amyloidiplakeista aivoissa. Tässä tutkimuksessa amyloidin määrää ei kuitenkaan mitattu kvantitatiivisesti.

Sakubitrili

Sakubitriililla hoidetuilla nuorilla rotilla (7-70 päivää syntymän jälkeen) todettiin iänmukaisen luumassan kehittymisen ja luiden pidentymisen vähentymistä. Aikuisilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vain vähäinen ohimenevä luun mineraalitiheyttä vähentävä vaikutus, mutta ei vaikutusta muihin luun kasvuun vaikuttaviin parametreihin, mikä viittaa siihen, että sakubitriililla ei normaalitilanteessa ole merkityksellistä vaikutusta aikuisten potilaiden luustoon. Sakubitriilin lievää ohimenevää häiritsevää vaikutusta aikuisten murtumien parantumisen varhaisvaiheessa ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Valsartaani

Valsartaanilla hoidetuilla nuorilla rotilla (7-70 päivää syntymän jälkeen), jopa 1 mg/kg/vrk annokset aiheuttivat pysyviä korjautumattomia muutoksia munuaisissa, kuten munuaistiehyeen sairautta (johon joskus liittyi munuaistiehyeen epiteelin kuoliota) ja munuaisaltaan laajentumaa. Nämä munuaismuutokset ovat odotettavissa olevia angiotensiinikonvertaasin ja angiotensiini II -reseptorin tyypin 1 salpaajien liioiteltuja farmakologisia vaikutuksia rotilla, joita on hoidettu ensimmäisten 13 elinpäivän aikana. Tämä ajanjakso vastaa ihmisen raskauden 36. viikkoa, joka voi joskus pidentyä jopa 44 viikkoon hedelmöitymisestä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa
Krospovidoni, tyyppi A
Magnesiumstearaatti
Talkki
Kolloidinen, vedetön piidioksidi

Kalvopäällyste

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa s)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa s)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa s)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC läpipainopakkaus.

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 14, 20, 28, 56 tai 196 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, joka sisältää 196 (7 pakkausta à 28 kpl) kalvopäällysteistä tablettia.

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 14, 20, 28, 56, 168 tai 196 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, joka sisältää 168 (3 pakkausta à 56 kpl) tai 196 (7 pakkausta à 28 kpl) kalvopäällysteistä tablettia.

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 14, 20, 28, 56, 168 tai 196 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, joka sisältää 168 (3 pakkausta à 56 kpl) tai 196 (7 pakkausta à 28 kpl) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 24 mg/26 mg:n tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/001	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/008	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/009	20 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/010	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1058/018	196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Entresto 24 mg/26 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 24 mg/26 mg:n tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 196 (seitsemän 28tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/017 196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Entresto 24 mg/26 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 24 mg/26 mg:n tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/017 196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Entresto 24 mg/26 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 24 mg/26 mg tabletit
sakubtriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubtriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 49 mg/51 mg:n tabletti sisältää 48,6 mg sakubtriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubtriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Entresto 49 mg/51 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 49 mg/51 mg:n tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

Monipakkaus: 196 (seitsemän 28 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/004	168 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 56 tabletin pakkausta)
EU/1/15/1058/013	196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Entresto 49 mg/51 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 49 mg/51 mg:n tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

56 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/004

168 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 56 tabletin pakkausta)

EU/1/15/1058/013

196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Entresto 49 mg/51 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 49 mg/51 mg tabletit
sakubtriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 97 mg/103 mg:n tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
196 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Entresto 97 mg/103 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 97 mg/103 mg:n tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

Monipakkaus: 196 (seitsemän 28 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/007 168 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 56 tabletin pakkausta)
EU/1/15/1058/016 196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Entresto 97 mg/103 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 97mg/103 mg:n tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen
56 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1058/007	168 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 56 tabletin pakkausta)
EU/1/15/1058/016	196 kalvopäällysteistä tablettia (seitsemän 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entresto 97 mg/103 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entresto 97 mg/103 mg tabletit
sakubtriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili ja valsartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Entresto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Entresto-valmistetta
3. Miten Entresto-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Entresto-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Entresto on ja mihin sitä käytetään

Entresto on lääke, joka sisältää angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjän. Lääkevalmiste hajoaa kahdeksi eri vaikuttavaksi aineeksi, sakubitriiliksi ja valsartaaniksi.

Entresto-valmistetta käytetään tietyn tyyppisen pitkäaikaisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon aikuisille.

Tämäntyyppistä sydämen vajaatoimintaa ilmenee, kun sydän on heikko eikä jaksa pumpata riittävästi verta keuhkoihin ja muualle elimistöön. Sydämen vajaatoiminnan yleisimpiä oireita ovat hengästyminen, uupumus, väsymys ja nilkkojen turvotus.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Entresto-valmistetta

Älä ota Entresto-valmistetta:

- jos olet allerginen sakubitriilille, valsartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjäksi kutsuttua toisen tyyppistä valmistetta (esimerkiksi enalapriilia, lisinopriiliä tai ramipriilia). ACE:n estäjiä käytetään korkean verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Jos olet käyttänyt ACE:n estäjää, odota 36 tuntia viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat Entresto-valmisteen käytön (ks. Muut lääkevalmisteet ja Entresto).
- jos sinulle tai perheenjäsenellesi on joskus kehittynyt angioedeemaksi kutsuttu reaktio (kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, hengitysvaikeuksia) ACE:n estäjän tai angiotensiinireseptorin (ATR:n) salpaajan (kuten valsartaani, telmisartaani tai irbesartaani) käytön yhteydessä.
- jos sinulla on diabetes tai heikentynyt munuaisten toiminta ja sinua hoidetaan aliskireeniä sisältävällä verenpainetta laskevalla lääkkeellä (ks. Muut lääkevalmisteet ja Entresto)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos raskautesi on jatkunut yli 3 kuukauden ajan (tämän lääkkeen käyttöä on parasta välttää myös alkuraskauden aikana, ks. Raskaus ja imetys).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä käytä Entresto-valmistetta, ja käänny lääkärin puoleen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin tai kun otat Entresto-valmistetta:

- jos sinua hoidetaan ATR:n salpaajalla tai aliskireenilla (ks. Älä ota Entresto-valmistetta)
- jos sinulla on joskus ollut angioedeema (ks. Älä ota Entresto-valmistetta ja kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset)
- jos sinulla on matala verenpaine tai käytät jotakin muuta verenpainetta alentavaa lääkettä (esimerkiksi diureettia) tai sinulla ilmenee oksentelua tai ripulia; etenkin, jos olet vähintään 65-vuotias tai jos sinulla on jokin munuaissairaus ja alhainen verenpaine
- jos sinulla on vaikea-asteinen munuaissairaus
- jos sinulla on nestehukka
- jos munuaisvaltimosi on ahtautunut
- jos sinulla on jokin maksasairaus
- jos koet hallusinaatioita, vainoharhaisuutta tai muutoksia unirytmissä.

Lääkäri saattaa seurata veresi kaliumpitoisuutta säännöllisin välein Entresto-hoitosi aikana.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin otat Entresto-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille (alle 18-vuotiaat), koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Entresto

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Saattaa olla tarpeen muuttaa annosta, ryhtyä muihin varotoimiin tai jopa lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä on erityisen tärkeää, kun kyseessä ovat seuraavat lääkkeet:

- ACE:n estäjät. Älä käytä Entresto-valmistetta ACE:n estäjien kanssa. Jos olet käyttänyt ACE:n estäjää, odota 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat Entresto-valmisteen käytön (ks. Älä ota Entresto-valmistetta). Jos lopetat Entresto-valmisteen käytön, odota 36 tuntia Entresto-valmisteen viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat ACE:n estäjän käytön.
- muut sydämen vajaatoiminnan hoitoon tai verenpaineen alentamiseen käytettävät lääkkeet, kuten ATR:n salpaajat tai aliskireeni (ks. kohta Älä käytä Entresto-valmistetta)
- statiineiksi kutsutut lääkkeet, joita käytetään korkeiden kolesteroliarvojen pienentämiseen (esimerkiksi atorvastatiini)
- sildenafili, joka on erektiohäiriön tai keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä lääke
- lääkkeet, jotka lisäävät kaliumin määrää veressä, kuten kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini
- kipulääkkeet, joita kutsutaan ei-steroidaaliseksi tulehduskipulääkkeeksi (NSAID-lääkkeeksi) tai selektiiviseksi syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjiksi. Jos käytät tällaista lääkettä, lääkäri saattaa haluta tarkistaa munuaistesi toiminnan, kun hoito aloitetaan tai sitä muutetaan (ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).
- litium, joka on tietyn tyyppisten psyykkisten sairauksien hoitoon käytettävä lääke
- furosemiidi, joka on diureettien ryhmään kuuluva lääke, jota käytetään suurentamaan virtsan määrää.
- nitroglyseriini, jota käytetään rasisusrintakivun hoitoon
- tietyn tyyppiset (rifamysiiniryhmään kuuluvat) antibiootit, siklosporiini (jota käytetään siirrettyjen elinten hylkimisreaktion ehkäisemiseen) tai viruslääkkeet, kuten ritonaviiri (jota käytetään HIV-infektion ja AIDS:n hoitoon)
- metformiini, joka on diabeteslääke.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin otat Entresto-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Entresto-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Entresto-valmisteen sijasta.

Entresto-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Entresto-valmisteen käyttöä ei suositella rintaruokinnan aikana. Kerro lääkärille, jos imetät tai olet aloittamassa rintaruokinnan.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Varmista, että tiedät, miten Entresto vaikuttaa sinuun, ennen kuin ajat autoa, käytät työkaluja tai koneita tai teet jotakin muuta keskittymistä vaativaa. Jos sinua huimaa tai tunnet olosi erittäin väsyneeksi käyttäessäsi tätä lääkettä, älä aja tai pyöräile äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Entresto-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen aloitusannos on 24 mg/26 mg tai 49 mg/51 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla). Lääkäri päättää tarkan aloitusannoksesi sen perusteella, mitä lääkkeitä olet käyttänyt aiemmin. Lääkäri muuttaa annostusta hoitovasteesi mukaan, kunnes löytää sinulle parhaan annoksen.

Tavallinen suositeltu tavoiteannos on 97 mg/103 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla).

Entresto-valmistetta käyttävien potilaiden verenpaine voi laskea liian alhaiseksi (huimaus, pyöritys), heidän kaliumpitoisuutensa seerumissa voi nousta liian korkeaksi (minkä lääkäri havaitsee verikokeiden avulla) tai heidän munuaistensa toiminta saattaa heikentyä. Jos näin käy, lääkäri saattaa pienentää jonkun toisen käyttämäsi lääkkeen annostusta, tilapäisesti pienentää Entresto-annostasi tai lopettaa Entresto-hoitosi kokonaan.

Niele tabletti vesilasillisen kanssa. Entresto voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tablettien jakamista tai murskaamista ei suositella.

Jos otat enemmän Entresto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos olet vahingossa ottanut liian monta Entresto-tablettia tai joku toinen on ottanut tabletteja. Kerro lääkärille mahdollisimman pian ja mene makuulle, jos tunnet voimakasta huimausta ja/tai tunnet pyörtyväsi.

Jos unohdat ottaa Entresto-valmistetta

Lääke kannattaa ottaa joka päivä samaan aikaan. Jos kuitenkin unohdat ottaa annoksen, ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Entresto-valmisteen käytön

Entresto-hoidon lopettaminen voi pahentaa sairauttasi. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

- Lopeta Entresto-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi hoitoon, jos havaitset kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoamista, mikä saattaa aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia. Ne saattavat olla merkkejä angioedeemasta (melko harvinainen haittavaikutus, joka voi ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta).

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin alla luetelluista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi.

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- matala verenpaine (huimaus, huterä olo)
- veren suuri kaliumpitoisuus (näkyä verikokeessa)
- heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten vajaatoiminta)

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- yskä
- heitehuimaus
- ripuli
- vähentynyt punasolujen määrä (näkyä verikokeessa)
- väsymys
- (akuutti) munuaisten vajaatoiminta (vaikea munuaissairaus)
- veren pieni kaliumpitoisuus (näkyä verikokeessa)
- päänsärky
- pyörtyminen
- heikkous
- pahoinvointi
- matala verenpaine (huimaus, pyöritys) istuma-asennosta tai makuuasennosta seisomaan noustessa
- mahatulehdus (mahakipu, pahoinvointi)
- pyöräyttävä tunne
- matala veren sokeriarvo (näkyä verikokeessa)

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- allerginen reaktio, johon liittyy ihottumaa ja kutinaa
- heitehuimaus istuma-asennosta seisomaan noustessa

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- hallusinaatiot
- muutokset unirytmissä

Hyvin harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)

- vainoharhaisuus

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Entresto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai näyttää siltä, että siihen on kajottu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Entresto sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat sakubitriili ja valsartaani.
 - Yksi 24 mg/26 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).
 - Yksi 49 mg/51 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).
 - Yksi 97 mg/103 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).
- Muut tabletin ytimen aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksiopropyyliselluloosa, krospovidoni, magnesiumstearaatti, talkki ja kolloidinen vedetön piidioksidi.
- 24 mg/26 mg:n ja 97 mg/103 mg:n tabletin päällyste sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia (E171), makrogoli 4000:ta, talkkia, punaista rautaoksidia (E172) ja mustaa rautaoksidia (E172).
- 49 mg/51 mg:n tabletin päällyste sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia (E171), makrogoli 4000:ta, talkkia, punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Entresto 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetinvalkoisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "LZ". Tabletti on kooltaan suunnilleen 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "L1". Tabletti on kooltaan suunnilleen 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "L11". Tabletti on kooltaan suunnilleen 15,1 mm x 6,0 mm.

Tabletit ovat saatavana pakkauksissa, joissa on 14, 20, 28, 56, 168 tai 196 tablettia ja monipakkauksessa sisältäen seitsemän 28 tabletin pakkausta. 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg tabletit ovat saatavilla myös monipakkauksessa, jotka sisältävät kolme 56 tabletin pakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVAL

Trimlini 2D
Lendava 9220
Slovenia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.