

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur
Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur
Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur

Fjólublá-hvít, sporöskjulaga, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með sniðbrún, án deiliskoru, með „NVR“ grafið í aðra hliðina og „LZ“ í hina hliðina. Stærð töflu er um það bil 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgul, sporöskjulaga, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með sniðbrún, án deiliskoru, með „NVR“ grafið í aðra hliðina og „L1“ í hina hliðina. Stærð töflu er um það bil 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbleik, sporöskjulaga, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með sniðbrún, án deiliskoru, með „NVR“ grafið í aðra hliðina og „L11“ í hina hliðina. Stærð töflu er um það bil 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Entresto er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við langvarandi hjartabilun með einkennum og skertu útfallsbroti (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur Entresto er ein 49 mg/51 mg tafla tvisvar á sólarhring, nema í þeim tilvikum sem lýst er hér fyrir neðan. Tvöfalda á skammtinn eftir 2-4 vikur þannig að hann verði markskammturinn sem er ein 97 mg/103 mg tafla tvisvar á sólarhring, eftir því sem sjúklingurinn þolir (sjá kafla 5.1).

Ef sjúklingar finna fyrir vandamálum varðandi þolanleika (slagbilsþrýstingur ≤ 95 mmHg, lágþrýstingur með einkennum, blóðkalíumhækkun, truflun á starfsemi nýrna) er ráðlagt að aðlaga samhliða lyfjagjöf, draga tímabundið úr skömmtum eða hætta meðferð með Entresto (sjá kafla 4.4).

Í PARADIGM-HF rannsókninni var Entresto gefið ásamt annarri meðferð við hjartabilun, í staðinn fyrir ACE hemil eða aðra angíótensín II viðtakablokka (sjá kafla 5.1). Reynsla hjá sjúklingum sem ekki eru á meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka eða eru á litlum skömmtum af þessum lyfjum er takmörkuð. Því er ráðlagt að upphafsskammturinn sé 24 mg/26 mg tvisvar á sólarhring og skammtar auknir hægt (tvöfaldaðir á 3-4 vikna fresti) hjá þeim sjúklingum (sjá „Titration“ í kafla 5.1).

Ekki skal hefja meðferð hjá sjúklingum með þéttni kalíums í sermi $>5,4$ mmól/l eða slagbilsþrýsting <100 mmHg (sjá kafla 4.4). Íhuga skal upphafsskammtinn 24 mg/26 mg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum með slagbilsþrýsting ≥ 100 til 110 mmHg.

Entresto á ekki að gefa samhliða ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka. Vegna hugsanlegrar hættu á ofnæmisþjúg við samhliða notkun með ACE hemli má ekki hefja meðferð með því fyrr en að minnsta kosti 36 klst. eftir að meðferð með ACE hemli er hætt (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

Aðgengi valsartans sem er í Entresto er meira en valsartans sem er í öðum töflum sem eru á markaði (sjá kafla 5.2).

Ef skammtur gleymist skal sjúklingurinn taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki er mælt með því að skipta töflunum eða mylja þær.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Hjá öldruðum skal skammturinn vera í samræmi við nýrnastarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] 60-90 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi. Íhuga skal upphafsskammtinn 24 mg/26 mg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30-60 ml/mín./1,73 m²). Þar sem mjög takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 5.1) skal gæta varúðar við notkun Entresto og ráðlagður upphafsskammtur er 24 mg/26 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Engin reynsla er hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og notkun Entresto ekki ráðlögð.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skömmtum við notkun Entresto hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A). Takmörkuð klínísk reynsla er hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) eða AST/ALT gildi meira en tvöföld eðlileg hámarksgildi. Gæta skal varúðar við notkun Entresto hjá þessum sjúklingum og ráðlagður upphafsskammtur er 24 mg/26 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki má nota Entresto hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulífur eða gallteppu (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Entresto hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Entresto má taka með mat eða án (sjá kafla 5.2). Gleypa verður töflurnar með glasi af vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Samhliðanotkun með ACE hemlum (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ekki má gefa Entresto fyrr en 36 klst. eftir að meðferð með ACE hemli er hætt.
- Þekkt saga um ofnæmisbjúg í tengslum við fyrri meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.4).
- Arfgengur eða frumkominn ofnæmisbjúgur (sjá kafla 4.4).
- Samhliðanotkun með lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (eGFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.4 og 4.5).
- Verulega skert lifrarstarfsemi, gallskorpulífur eða gallteppa (sjá kafla 4.2).
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (RAAS)

- Frábending er fyrir notkun sacubitrils/valsartans samhliða ACE hemli vegna aukinnar hættu á ofnæmisbjúg (sjá kafla 4.3). Ekki má hefja meðferð með sacubitril/valsartani fyrr en 36 klst. eftir að síðasti skammtur af ACE hemli er tekinn inn. Ef meðferð með sacubitril/valsartani er stöðvuð má ekki hefja meðferð með ACE hemli fyrr en 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitril/valsartani (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).
- Notkun sacubitrils/valsartans samhliða renínhemlum með beina verkun svo sem aliskireni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5). Frábending er fyrir notkun sacubitrils/valsartans samhliða lyfjum sem innihalda aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (eGFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3 og 4.5).
- Entresto inniheldur valsartan og skal því ekki notað samhliða öðru lyfi sem inniheldur angíótensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Lágþrýstingur

Ekki skal hefja meðferð fyrr en slagbilsþrýstingur er ≥ 100 mmHg. Ekki voru gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með slagbilsþrýsting < 100 mmHg (sjá kafla 5.1). Greint hefur verið frá lágþrýstingi með einkennum hjá sjúklingum á meðferð með sacubitril/valsartani í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8), sérstaklega hjá sjúklingum ≥ 65 ára, sjúklingum með nýrnasjúkdóm og sjúklingum með lágan slagbilsþrýsting (< 112 mmHg). Þegar meðferð er hafin eða við skammtastillingu með sacubitril/valsartani skal fylgjast reglulega með blóðþrýstingi. Ef lágþrýstingur kemur fram er ráðlagt að minnka skammta sacubitrils/valsartans tímabundið eða hætta notkun þess (sjá kafla 4.2). Íhuga skal að breyta skömmtum þvagræsilyfja, blóðþrýstingslækkandi lyfja sem notuð eru samhliða og meðhöndla aðrar orsakir lágþrýstings (t.d. blóðmagnsminnkun). Líklegra er að lágþrýstingur með einkennum komi fram ef sjúklingurinn hefur verið með vökvaskort, t.d. vegna þvagræsimeðferðar, saltskerts mataræðis, niðurgangs eða uppkasta. Natríum- og/eða vökvaskort skal leiðrétta áður en meðferð með sacubitril/valsartani er hafin, hins vegar skal veða slíkar leiðréttingaraðgerðir vandlega á móti hættunni á vökvaskort.

Skert nýrnastarfsemi

Mat á sjúklingum með hjartabilun ætti alltaf að fela í sér mat á nýrnastarfsemi. Sjúklingar með væga og miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi eru í meiri hættu á að fá lágþrýsting (sjá kafla 4.2). Mjög takmörkuð klínísk reynsla er hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín./ 1,73m²) og þeir sjúklingar geta verið í mestri hættu á að fá lágþrýsting (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og notkun sacubitrils/valsartans er ekki ráðlögð.

Versnandi nýrnastarfsemi

Notkun sacubitrils/valsartans getur tengst skerðingu á nýrnastarfsemi. Hættan getur aukist enn frekar við vökvaskort eða samhliðanotkun bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID) (sjá kafla 4.5). Íhuga skal að minnka skammta hjá sjúklingum sem fá klínískt marktæka skerðingu á nýrnastarfsemi.

Blóðkalíumhækkun

Ekki skal hefja meðferð ef þéttni kalíums í sermi er >5,4 mmól/l. Notkun sacubitrils/valsartans getur tengst aukinni hættu á blóðkalíumhækkun, þó að blóðkalíumlækkun geti einnig komið fram (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að hafa eftirlit með kalíum í sermi, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem skerta nýrnastarfsemi, sykursýki eða vanseytingu aldósteróns eða sem eru á kalíumríku fæði eða nota saltstera-blokka (sjá kafla 4.2). Ef sjúklingar fá klínískt marktæka blóðkalíumhækkun er ráðlagt að aðlaga samhliðalyfjameðferð eða minnka skammta tímabundið eða hætta meðferð. Ef magn kalíums í sermi er >5,4 mmól/l skal íhuga að hætta meðferð.

Ofnæmisbjúgur

Greint hefur verið frá ofnæmisbjúg hjá sjúklingum á meðferð með sacubitril/valsartani. Ef ofsabjúgur kemur fram skal tafarlaust stöðva meðferð með sacubitril/valsartani og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin hafa algjörlega og viðvarandi gengið til baka. Ekki má hefja meðferð með því að nýju. Í þeim tilvikum staðfests ofsabjúgs þar sem þroti hefur verið einskorðaður við andlit og varir hefur ástandið yfirleitt gengið til baka án meðferðar en andhistamín hafa þó reynst hjálpa til við að draga úr einkennum.

Ofnæmisbjúg sem fylgir búgur í barkakýli getur verið banvænn. Þegar búgurinn nær til tungunnar, raddfæra eða barkakýlis og líklegt er að hann valdi þrengingum í öndunarvegi skal veita viðeigandi meðferð fljótt, t.d. adrenalínlausn 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) og/eða beita nauðsynlegum aðferðum til að tryggja að öndunarvegur sjúklingsins haldist opin.

Sjúklingar með fyrri sögu um ofnæmisbjúg voru ekki rannsakaðir. Ráðlagt er að gæta varúðar ef sacubitril/valsartan er notað hjá þessum sjúklingum því þeir gætu verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg. Frábending er fyrir notkun sacubitrils/valsartans hjá sjúklingum með þekkta sögu um ofnæmisbjúg í tengslum við fyrri meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka eða arfgengan eða frumkominn ofnæmisbjúg (sjá kafla 4.3).

Þeldökkir sjúklingar eru í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með nýrnaslagæðarþrengsli

Sacubitril/valsartan getur aukið þéttni þvagefnis í blóði og kreatíníns í sermi hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum megin eða báðum megin. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli og ráðlagt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi.

Sjúklingar í NYHA flokki IV

Gæta skal varúðar þegar meðferð með sacubitril/valsartani er hafin hjá sjúklingum í NYHA flokki IV vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu hjá þeim hópi.

BNP (B-type natriuretic peptide)

BNP er ekki viðeigandi lífmerki (biomarker) hjartabilunar hjá sjúklingum sem fá meðferð með sacubitril/valsartani þar sem það er hvarfefni neprilysins (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Klínísk reynsla hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) eða AST/ALT gildi meira en tvöföld eðlileg hámarksgildi er takmörkuð. Útsetning getur verið aukin hjá þessum sjúklingum og ekki hefur verið sýnt fram á öryggi. Því er ráðlagt að gæta varúðar við notkun lyfsins hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki má nota sacubitril/valsartan hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulífur eða galleppu (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3).

Geðræn vandamál

Geðrænar aukaverkanir sem tengjast geðrofi, svo sem ofskynjanir, vænisýki og svefntruflanir, hafa verið tengdar við notkun sacubitrils/valsartans. Íhuga skal að hætta meðferð með sacubitrili/valsartani ef sjúklingur finnur fyrir slíkum aukaverkunum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem leiða til frábendingar

ACE hemlar

Ekki má nota sacubitril/valsartan samhliða ACE hemlum vegna þess að samhliða hömlun á neprilysini (NEP) og ACE getur aukið hættu á ofnæmisþjúg. Ekki má hefja meðferð með sacubitril/valsartani fyrir en 36 klst. eftir að síðasti skammtur af ACE hemli er tekinn. Ekki má hefja meðferð með ACE hemli fyrir en 36 klst. eftir að síðasti skammtur af sacubitril/valsartani hefur verið tekinn (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Aliskiren

Ekki má nota sacubitril/valsartan samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (eGFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3). Notkun sacubitrils/valsartans samhliða renínhemlum með beina verkun, svo sem aliskiren, er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Samhliðameðferð með sacubitril/valsartani og aliskireni tengist hugsanlega aukinni tíðni aukaverkana svo sem lágþrýstings, blóðkalíumhækkunar og skertrar nýrnastarfsemi (þar með talið bráðrar nýrnabilunar) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Milliverkanir sem leiða til þess að samhliðanotkun er ekki ráðlögð

Sacubitril/valsartan inniheldur valsartan og skal því ekki nota það samhliða öðru lyfi sem inniheldur angítensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.4).

Milliverkanir sem krefjast varúðar

Hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3, t.d. statín

In vitro niðurstöður benda til þess að sacubitril hamli flutningspróteinunum OATP1B1 og OATP1B3. Entresto getur því aukið altæka útsetningu fyrir hvarfefnum OATP1B1 og OATP1B3, svo sem statínum. Samhliðanotkun sacubitrils/valsartans jók C_{max} fyrir atorvastatín og umbrotsefni þess allt að 2-falt og AUC um allt að 1,3-falt. Gæta skal varúðar við samhliðanotkun sacubitrils/valsartans og statína. Engar klínískt marktækar milliverkanir komu fram við samhliðanotkun simvastatíns og Entresto.

PDE5 hemlar, þ.m.t. sildenafil

Þegar stökum skammti af sildenafili var bætt við sacubitril/valsartan við jafnvægi hjá sjúklingum með háþrýsting tengdist það marktækt meiri blóðþrýstingslækkun samanborið við sacubitril/valsartan eitt sér. Því skal gæta varúðar þegar meðferð með sildenafili eða öðrum PDE5 hemli er hafin hjá sjúklingum á meðferð með sacubitril/valsartani.

Kalíum

Samhliðanotkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (triamteren, amilorid), saltsteraviðtakablokka (t.d. spironolacton, eplerenon), kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja (svo sem heparíns) getur leitt til aukningar á kalíum í sermi og aukningar á kreatíníni í sermi. Ráðlagt er að hafa eftirlit með kalíum í sermi ef sacubitril/valsartan er notað samhliða þessum lyfjum (sjá kafla 4.4).

Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þar með talið sértækir cyclooxygenasa-2 (COX-2) hemlar

Hjá öldruðum sjúklingum, sjúklingum með vökvaskort (þar með talið þeim sem eru á þvagræsimeðferð) eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, getur samhliðanotkun sacubitrils/valsartans og bólgueyðandi verkjalyfja leitt til aukinnar hættu á versnandi nýrnastarfsemi. Því er ráðlagt að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi þegar meðferð er hafin eða henni breytt hjá sjúklingum á sacubitril/valsartani sem eru samhliða á meðferð með bólgueyðandi verkjalyfi (sjá kafla 4.4).

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á sermisþéttni litíums og eiturverkunum, við samhliða notkun litíums og ACE-hemla eða angíótensín II viðtakablokka þ.m.t. sacubitrils/valsartans. Því er sú samsetning ekki ráðlögð. Ef samsetningin reynist nauðsynleg er ráðlegt að hafa náið eftirlit með sermisþéttni litíums. Ef einnig er notað þvagræsilyf má búast við að hættan á litíumeitrun aukist enn frekar.

Fúrósemíð

Samhliðagjöf sacubitrils/valsartans og fúrósemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf sacubitrils/valsartans en minnkaði C_{max} fúrósemíðs um 50% og AUC um 28%. Þótt engin breyting sem skipti máli yrði á rúmmáli þvags, minnkaði útskilnaður natríums með þvagi innan 4 klst. og 24 klst. eftir samhliðagjöf. Meðalsólarhringsskammtur fúrósemíðs var óbreyttur frá grunnlínu fram til loka PARADIGM-HF rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með sacubitril/valsartani.

Nítröt, t.d. nítróglýcerín

Engar lyfjamilliverkanir voru á milli sacubitrils/valsartans og nítróglýceríns, sem gefið var í bláæð, með tilliti til lækkunar blóðþrýstings. Samhliðagjöf nítróglýceríns og sacubitrils/valsartans tengdist meðferðarmismun á hjartsláttartíðni sem nam 5 slögum á mínútu, samanborið við gjöf nítróglýceríns eingöngu. Svipuð áhrif á hjartsláttartíðni geta komið fram þegar sacubitril/valsartan er gefið samhliða nítrötum undir tungu, til inntöku eða um húð. Almennt er ekki þörf á að breyta skömmtum.

OATP og MRP2 flutningsprótein

Virka umbrotsefni sacubitrils (LBQ657) og valsartan eru hvarfefni OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Valsartan er einnig hvarfefni MRP2. Því getur samhliða notkun sacubitrils/valsartans og hemla á OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (t.d. rifampicin, ciclosporin), OAT1 (t.d. tenofovir, cidofovir) eða MRP2 (t.d. ritonavir) aukið altæka útsetningu fyrir LBQ657 eða valsartani. Gæta skal viðeigandi varúðar þegar samhliða meðferð með slíkum lyfjum er hafin eða henni lýkur.

Metformin

Samhliðagjöf sacubitrils/valsartans og metformins minnkaði bæði C_{max} og AUC metformins um 23%. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er ekki þekkt. Því skal meta sjúklinga sem fá metformin klínískt þegar meðferð með sacubitril/valsartani er hafin.

Engar marktækar milliverkanir

Engar klínískt mikilvægar milliverkanir komu fram þegar sacubitril/valsartan var gefið samhliða digoxini, warfarini, hýdróklórtíazíði, amlodipini, omeprazoli, carvediloli eða samsetningu levonorgestrels/ethinyl estradiols.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Notkun sacubitrils/valsartans er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Valsartan

Faraldsfræðilegar vísbendingar um hættu á vansköpun eftir útsetningu fyrir ACE hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki verið afgerandi, hinsvegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukningu á áhættu. Þótt engar stýrðar faraldsfræðilegar upplýsingar liggja fyrir um áhættuna í tengslum við notkun angíótensín II viðtakablokka getur svipuð áhætta verið til staðar fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingum sem ráðgera þungun skal skipt yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð, sem sýnt hefur verið fram á að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angíótensín II viðtakablokka sé talin nauðsynleg. Þegar þungun kemur í ljós skal tafarlaust stöðva meðferð með angíótensín II viðtakablokkum og ef við á hefja meðferð með öðru lyfi í staðinn. Þekkt er að útsetning fyrir angíótensín II viðtakablokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu veldur eiturveknum hjá fósturum hjá mönnum (skert nýrnastarfsemi, legvatnspurrð, seinkun á beinmyndun í höfuðkúpu) og eiturveknum hjá nýburum (nýrnabilun, lágþrýstingi, blóðkalíumhækkun).

Hafi útsetning fyrir angíótensín II viðtakablokkum átt sér stað frá öðrum þriðjungi meðgöngu er ráðlagt að kanna nýrnastarfsemi og höfuðkúpu með ómskoðun. Hafa skal náðið eftirlit með ungbörnum mæðra sem tekið hafa angíótensín II viðtakablokka með tilliti til lágþrýstings (sjá kafla 4.3).

Sacubitril

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun sacubitrils á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Sacubitril/valsartan

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun sacubitrils/valsartans á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort sacubitril/valsartan skilst út í brjóstamjól. Innihaldsefni Entresto, sacubitril og valsartan, skildust út í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá brjóstmylkingum er ekki ráðlagt að nota lyfið meðan á brjóstgjöf stendur. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með sacubitril/valsartani.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif sacubitrils/valsartans á frjósemi hjá mönnum. Ekki var sýnt fram á skerðingu á frjósemi í rannsóknum á lyfinu hjá karlkyns og kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sacubitril/valsartan hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur eða notkun véla skal taka tillit til þess að einstaka sinnum getur komið fram sundl eða orkuleysi.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá á meðferð með sacubitril/valsartani voru lágþrýstingur (17,6%), blóðkalíumhækkun (11,6%) og skert nýrnastarfsemi (10,1%) (sjá kafla 4.4). Greint var frá ofnæmisbjúg hjá sjúklingum á meðferð með sacubitril/valsartani (0,5%) (sjá lýsingu á völdum aukaverkunum).

Aukaverkanir teknar saman í töflu

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffæraflokki og síðan tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Listi yfir aukaverkanir

Líffæraflokkur	Valheiti	Tíðniflokkur
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumhækkun*	Mjög algengar
	Blóðkalíumlækkun	Algengar
	Blóðsykurlækkun	Algengar
Taugakerfi	Sundl	Algengar
	Höfuðverkur	Algengar
	Yfirlið	Algengar
	Réttstöðusundl	Sjaldgæfar
Eyru og völundarhús	Svimi	Algengar
Æðar	Lágþrýstingur*	Mjög algengar
	Réttstöðu lágþrýstingur	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar
	Ógleði	Algengar
	Magabólga	Algengar
Húð og undirhúð	Kláði	Sjaldgæfar
	Útbrot	Sjaldgæfar
	Ofnæmisbjúgur*	Sjaldgæfar
Nýru og þvaggfæri	Skert nýrnastarfsemi*	Mjög algengar
	Nýrnabilun (nýrnabilun, bráð nýrnabilun)	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Algengar
	Þróttleysi	Algengar
Geðræn vandamál	Ofskynjanir**	Mjög sjaldgæfar
	Svefntruflanir	Mjög sjaldgæfar
	Vænisýki	Koma örsjaldan fyrir

*Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum.

**Þ.m.t. sjón- og heyrnarofskynjanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisbjúgur

Greint hefur verið frá ofnæmisjúg hjá sjúklingum á meðferð með sacubitril/valsartani. Í PARADIGM-HF var greint frá ofnæmisjúg hjá 0,5% sjúklinga á meðferð með sacubitril/valsartani, samanborið við 0,2% sjúklinga á meðferð með enalaprili. Algengi ofnæmisjúgs var hærra hjá þeldökkum sjúklingum sem fengu meðferð með sacubitril/valsartani (2,4%) og enalaprili (0,5%) (sjá kafla 4.4).

Blóðkalíumhækkun og kalíum í sermi

Í PARADIGM-HF var greint frá blóðkalíumhækkun og þéttni kalíums í sermi $>5,4$ mmól/l hjá 11,6% og 19,7% sjúklinga á meðferð með sacubitril/valsartani og 14,0% og 21,1% sjúklinga á meðferð með enalaprili, tilgreint í sömu röð.

Blóðþrýstingur

Í PARADIGM-HF var greint frá lágþrýstingi og klínískt marktækt lágum slagbilsþrýstingi (<90 mmHg og lækun frá grunnlínu um >20 mmHg) hjá 17,6% og 4,76% sjúklinga á meðferð með sacubitril/valsartani samanborið við 11,9% og 2,67% sjúklinga á meðferð með enalaprili, tilgreint í sömu röð.

Skert nýrnastarfsemi

Í PARADIGM-HF var greint frá skertri nýrnastarfsemi hjá 10,1% sjúklinga á meðferð með sacubitril/valsartani og 11,5% sjúklinga á meðferð með enalaprili.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun hjá mönnum. Stakur skammtur af 583 mg sacubitril/617 mg valsartan og endurteknir skammtar af 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dagar) voru rannsakaðir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og þoldust vel.

Lágþrýstingur er líklegasta einkenni ofskömmtnunar vegna blóðþrýstingslækkandi verkunar sacubitrils/valsartans. Veita skal meðferð við einkennum.

Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja lyfið með blóðskilun vegna mikillar próteinbindingar þess (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renín-angiótensínkerfið; angiótensín II blokkar, aðrar blöndur, ATC-flokkur: C09DX04

Verkunarháttur

Sacubitril/valsartan hefur verkunarhátt neprilysin angiótensín viðtakahemils með því að hamla samtímis verkun neprilysins (hlutlaus innrænn peptíðasi; NEP) fyrir tilstuðlan LBQ657, sem er virkt umbrotsefni forlyfsins sacubitrils og með því að blokkar angiótensín II viðtaka af gerð 1 (AT1) fyrir tilstuðlan valsartans. Viðbótarávinningur verkunar sacubitrils/valsartans á hjarta og æðar hjá sjúklingum með hjartabilun er til kominn vegna eflingar peptíða sem rýrna vegna neprilysins, svo sem þvagræsipeptíða (natriuretic peptides), fyrir tilstuðlan LBQ657 og samtímis hemlunar valsartans á verkun angiótensín II. Þvagræsipeptíð hafa verkun sína með því að virkja himnubundna guanylyl cyklasa-paraða viðtaka, sem leiðir til aukinnar þéttni innboða hringlaga gúanósíneinfostats (cGMP) og gætu haft áhrif á æðavíkkun, útskilnað natriums og þvagmyndun, aukinn gaukulsíunarhraða og blóðflæði til nýrna, hemlun á losun reníns og aldósteróns, minnkun á adrenvirkni og verkun gegn ofvexti og trefjamyndun.

Valsartan hamlar skaðlegum áhrifum angiótensín II á hjarta, æðar og nýru með því að blokkar sértækt AT1 viðtakann og hamlar einnig angiótensín II-háðri losun aldósteróns. Það hindrar viðvarandi virkjun renín-angiótensín-aldósterón kerfisins sem myndi leiða til æðasamdráttar, uppsöfnunar natriums og vökva vegna nýrna, virkunar frumvaxtar og útbreiðslu og óeðlilegrar endurmótunar í hjarta og æðum í kjölfarið.

Lyfhrif

Með gjöf staks skammts og með endurteknum skömmtum hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með hjartabilun voru lyfhrif sacubitrils/valsartans metin og þau eru í samræmi við samtímis hemlun neprilysins og RAAS blokkunar. Í 7 daga samanburðarrannsókn með valsartan hjá sjúklingum með skert útfallsbrot (HFrEF) leiddi gjöf sacubitrils/valsartans til marktækrar aukningar á natríumlosun í upphafi, aukningar á hringlaga gúanósíneinfostati (cGMP) í þvagi og minni plasmáþéttni MR-proANP (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide) og NT-proBNP (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide), samanborið við valsartan. Í 21 dags rannsókn hjá sjúklingum með skert útfallsbrot (HFrEF) jók sacubitril/valsartan marktækt ANP og cGMP í þvagi og plasmáþéttni cGMP og minnkaði plasmáþéttni NT-proBNP, aldósteróns og endothelin 1, samanborið við grunnlínu. Með aukinni virkni reníns í plasma og plasmáþéttni reníns var sýnt fram á að AT1-viðtakinn var einnig blokkadur. Í PARADIGM-HF rannsókninni lækkaði sacubitril/valsartan plasmáþéttni NT-proBNP og jók plasmáþéttni BNP og cGMP í þvagi samanborið við enalapril. BNP er ekki viðeigandi lífmerki (biomarker) hjá sjúklingum með hjartabilun sem fá meðferð með sacubitril/valsartani vegna þess að BNP er hvarfefni neprilysins (sjá kafla 4.4). NT-proBNP er ekki hvarfefni neprilysins og er þ.a.l. meira viðeigandi lífmerki.

Í ítarlegri klínískri rannsókn á QTc hjá heilbrigðum karlmönnum höfðu stakir skammtar af sacubitril/valsartani 194 mg sacubitril/206 mg valsartan og 583 mg sacubitril/617 mg valsartan engin áhrif á endurskautun hjartans.

Neprilysin er eitt af fjölmörgum ensímum sem taka þátt í úthreinsun amyloid- β (A β) úr heila og heila- og mænuvökva (CSF). Gjöf sacubitrils/valsartans 194 mg sacubitril/206 mg valsartan einu sinni á sólarhring í tvær vikur tengdist aukningu í CSF A β 1-38 samanborið við lyfleysu; engar breytingar urðu á þéttni CSF A β 1-40 og 1-42. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er ekki þekkt (sjá kafla 5.3).

Verkun og öryggi

Í sumum útgáfum er vísað til 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg styrkleikanna sem 50 mg, 100 mg eða 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF 3. stigs lykilrannsóknin var fjölþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind samburðarrannsókn með 8.442 sjúklingum og bar saman sacubitril/valsartan og enalapril. Bæði lyfin voru gefin fullorðnum sjúklingum með langvinna hjartabilun í NYHA flokki II-IV og skert útfallsbrot (útfallsbrot vinstri slegils [LVEF] $\leq 40\%$, síðar breytt í $\leq 35\%$), sem viðbótarmeðferð við aðra meðferð við hjartabilun. Samsettur aðalendapunktur var hjartadauði eða innlögn á sjúkrahús vegna hjartabilunar. Sjúklingar með slagbilsþrýsting < 100 mmHg, verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) og verulega skerta lifrarástarfsemi voru útilokaðir við skoðun og því ekki rannsakaðir framsýnt.

Áður en þátttaka í rannsókninni hófst voru sjúklingarnir á góðri hefðbundinni meðferð, þ. á m. með ACE hemlum/angíótensín II viðtakablokkum ($> 99\%$), beta-blokkum (94%), saltsteraviðtakablokkum (58%) og þvagræsilyfjum (82%). Miðgildi tíma eftirfylgni var 27 mánuðir og sjúklingar fengu meðferð í allt að 4,3 ár.

Sjúklingar þurftu að hætta meðferð með þeim ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka sem þeir notuðu og taka þátt í raðbundnu einblindu innleiðslutímabili þar sem þeir fengu meðferð með enalapriili 10 mg tvisvar sinnum á sólarhring, sem fylgt var eftir með einblindri meðferð með 100 mg af sacubitril/valsartani tvisvar á sólarhring, sem aukin var í 200 mg af sacubitril/valsartani tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.8 varðandi þá sem hættu í rannsókninni á þessu tímabili). Síðan var þeim slembiraðað í tvíblint tímabil rannsóknarinnar þar sem þeir fengu annaðhvort 200 mg af sacubitril/valsartani eða 10 mg af enalapriili tvisvar á sólarhring [sacubitril/valsartan (n=4.209); enalapril (n=4.233)].

Meðalaldur rannsóknarþýðisins var 64 ár og 19% voru 75 ára eða eldri. Við slembiröðun voru 70% sjúklinganna í NYHA flokki II, 24% voru í flokki III og 0,7% voru í flokki IV. Meðaltals LVEF var 29% og það voru 963 (11,4%) sjúklingar með LVEF $> 35\%$ og $\leq 40\%$ við grunnlínu.

Við lok rannsóknarinnar voru 76% sjúklinganna í sacubitril/valsartan hópnum enn á markskammtinum sem var 200 mg tvisvar á sólarhring (meðal sólarhringsskammtur var 375 mg). Við lok rannsóknarinnar voru 75% sjúklinganna í enalapril hópnum enn á markskammtinum sem var 10 mg tvisvar á sólarhring (meðal sólarhringsskammtur var 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan hafði yfirburði yfir enalapril, minnkaði hættu á hjartadauða (cardiovascular death) eða sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar sem nam 21,8% samanborið við 26,5% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enalapriili. Hrein áhættuminnkun (absolute risk reduction) var 4,7% fyrir samsettan endapunkt hjartadauða eða sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar, 3,1% fyrir hjartadauða eingöngu og 2,8% fyrir sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar eingöngu. Hlutfallsleg áhættuminnkun (relative risk reduction, RRR) var 20% samanborið við enalapril (sjá töflu 2). Þessi verkun kom fljótt fram og hélst út rannsóknartímam (sjá mynd 1). Báðir þættir höfðu áhrif á áhættuminnkunina. Skyndidauði var 45% af hjartadauða og minnkaði um 20% hjá sjúklingum í sacubitril/valsartan hópnum, samanborið við sjúklinga í enalapril hópnum (áhættuhlutfall [HR] 0,80, p=0,0082). Samdráttarbilun var 26% af tilvikum hjartadauða og minnkaði um 21% hjá sjúklingum í sacubitril/valsartan hópnum, samanborið við sjúklinga í enalapril hópnum (áhættuhlutfall [HR] 0,79, p=0,0338).

Þessi áhættuminnkun kom endurtekið fram í öllum undirhópum, þar með talið; kyn, aldur, kynþáttur, búseta, NYHA flokkur (II/III), útfallsbrot, nýrnastarfsemi, saga um sykursýki eða háþrýsting, fyrri meðferð við hjartabilun og gáttatíf.

Sacubitril/valsartan bætti lifun með marktækri minnkun dánartíðni af öllum toga, um 2,8% (sacubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). Hlutfallsleg áhættuminnkun var 16% samanborið við enalapril (sjá töflu 2).

Tafla 2 Áhrif meðferðar fyrir samsettan aðal endapunktur, samsetning hans og dánartíðni af öllum toga á 27 mánaða miðgildistíma eftirfylgni

	Sacubitril/valsartan N=4.187 [#] n (%)	Enalapril N=4.212 [#] n (%)	Áhættuhlutfall (95% CI)	Hlutfallsleg áhættu- minnkun	p-gildi ***
Samsettur aðal endapunktur; hjartadauði og sjúkráhúsinnlögn vegna hjartabilunar*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20%	0,0000002
Einstakir þættir í aðal endapunkti					
Hjartadauði**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20%	0,00004
Fyrsta sjúkráhúsinnlögn vegna hjartabilunar	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,00004
Annar endapunktur					
Dánartíðni af öllum toga	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

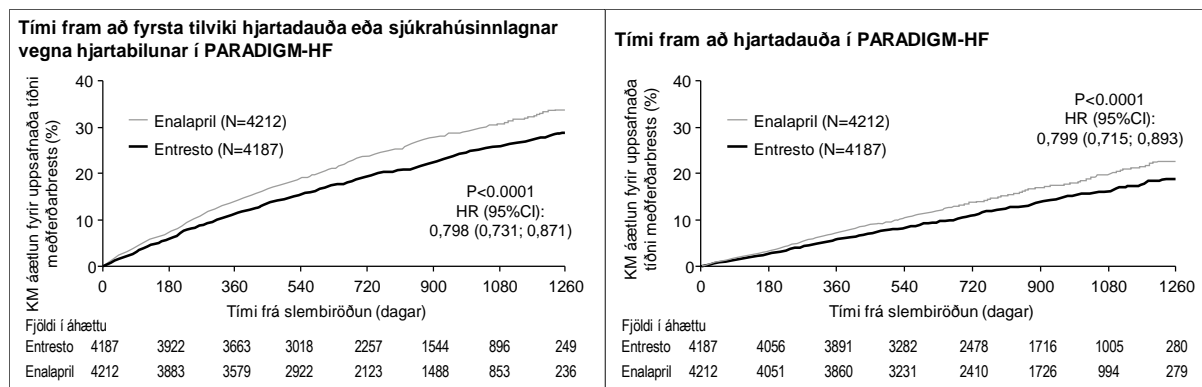
*Aðal endapunkturinn var skilgreindur sem tími fram að fyrsta tilviki hjartadauða eða sjúkráhúsinnlagnar vegna hjartabilunar.

**Meðtaldir í hjartadauða eru allir sjúklingar sem dóu fram að lokadagsetningu, óháð fyrri sjúkráhúsinnlögn.

***Einhliða p-gildi.

[#]Allir sem teknir eru með í greiningu.

Mynd 1 Kaplan-Meier greining fyrir samsettan aðal endapunktur og hjartadauða



TITRATION

TITRATION var 12 vikna rannsókn á öryggi og þolanleika hjá 538 sjúklingum með langvinna hjartabilun (NYHA flokkar II-IV) og vanstarfsemi slegils (útfallsbrot vinstri slegils $\leq 35\%$) sem ekki höfðu áður fengið ACE hemil eða meðferð með angíótensín II viðtakablokka eða voru á mismunandi skömmtum af ACE hemlum eða angíótensín II viðtakablokka fyrir þáttöku í rannsókninni. Sjúklingar fengu 50 mg tvisvar á sólarhring af sacubitril/valsartani sem upphafsskammt og fengu skammtaaukningu í 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og síðan í markskammtinum 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, með annaðhvort 3 vikna eða 6 vikna meðferðaráætlun.

Fleiri sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið ACE hemil eða meðferð með angíótensín II viðtakablokka eða voru á lágskammtameðferð (samsvarandi <10 mg enalapril/sólarhring) gátu náð og viðhaldið 200 mg af sacubitril/valsartani þegar skammtar voru auknir á 6 vikum (84,8%) miðað við á 3 vikum (73,6%). Í heildina voru 76% sjúklinganna sem fengu og héldu markskammtinum sem var 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring af sacubitril/valsartani án þess að hlé væri gert á skömmtum eða þeir minnkaðir í 12 vikur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á sacubitril/valsartani hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð hjartabilunar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Valsartan sem er í sacubitril/valsartani hefur meira aðgengi en valsartan í öðrum töflum á markaði; 26 mg, 51 mg og 103 mg af valsartani í sacubitril/valsartani eru jafngild 40 mg, 80 mg og 160 mg af valsartan í öðrum töflum á markaði, í sömu röð.

Frásög

Eftir inntöku klofnar sacubitril/valsartan í valsartan og forlyfið sacubitril. Sacubitril umbrotnar áfram í virka umbrotsefnið LBQ657. Efnin ná hámarksplasmaþéttni eftir 2 klst., 1 klst. og 2 klst., í sömu röð. Heildaraðgengi sacubitrils og valsartans eftir inntöku er talið vera meira en 60% og 23%, í sömu röð.

Í kjölfar skömmtunar sacubitrils/valsartans tvisvar sinnum á sólarhring næst jafnvægi sacubitrils, LBQ657 og valsartans á þremur dögum. Við jafnvægi verður ekki marktæk upphleðsla á sacubitrili og valsartani, en upphleðsla LBQ657 er 1,6-föld. Gjöf með mat hefur engin klínísk áhrif á altæka útsetningu fyrir sacubitrili, LBQ657 og valsartani. Því má gefa sacubitril/valsartan með eða án matar.

Dreifing

Sacubitril, LBQ657 og valsartan bindast plasmapróteinum í miklum mæli (94-97%). Með hliðsjón af samanburði útsetningar í plasma og heila- og mænuvökva fer LBQ657 í takmörkuðu magni yfir heila-blóð þröskuldinn (0,28%). Meðaltals sýnilegt dreifingarrúmmál valsartans og sacubitrils var 75 lítrar til 103 lítrar, í sömu röð.

Umbrot

Sacubitril ummyndast auðveldlega í LBQ657 fyrir tilstilli carboxýlesterasa 1b og 1c. LBQ657 umbrotnar ekki frekar að verulegu marki. Umbrot valsartans eru í lágmarki þar sem aðeins um 20% af skammtinum finnst sem umbrotsefni. Hýdroxyl umbrotsefni valsartans hefur fundist í plasma í lítilli þéttni (<10%).

Þar sem umbrot fyrir tilstilli CYP450 ensíma á sacubitrili og valsartani eru í lágmarki er ekki gert ráð fyrir því að samhliðanotkun með lyfjum sem hafa áhrif á CYP450 ensím hafi áhrif á lyfjahvörf.

Rannsóknir á umbrotum *in vitro* gefa til kynna að litlar líkur séu á milliverkunum sem byggjast á CYP450 vegna þess að umbrot sacubitrils/valsartans fyrir tilstilli CYP450 ensíma eru lítil. Sacubitril/valsartan virkjar hvorki né hamlar CYP450 ensímum.

Brotthvarf

Eftir inntöku skiljast 52-68% af sacubitrili (aðallega sem LBQ657) og u.þ.b. 13% af valsartani og umbrotsefnum þess út með þvagi; 37-48% af sacubitrili (aðallega sem LBQ657) og 86% af valsartani og umbrotsefnum þess skiljast út með hægðum.

Meðal helmingunartími ($T_{1/2}$) brotthvarfs sacubitrils, LBQ657 og valsartans úr plasma er u.þ.b. 1,43 klst., 11,48 klst. og 9,90 klst., talið upp í sömu röð.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf sacubitrils, LBQ657 og valsartans voru um það bil línuleg á skammtabili sacubitrils/valsartans frá 24 mg sacubitril/26 mg valsartan til 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Útsetning fyrir LBQ657 og valsartani er aukin hjá einstaklingum eldri en 65 ára um 42% og 30%, talið í sömu röð, miðað við yngri einstaklinga.

Skert nýrnastarfsemi

Tengsl komu fram á milli nýrnastarfsemi og altækrar útsetningar fyrir LBQ657 hjá sjúklingum með væga til verulega skerðingu á nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir LBQ657 hjá sjúklingum með miðlungsmikið ($30 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$) og verulega skerta nýrnastarfsemi ($15 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$) var 1,4-falt og 2,2-falt meiri en hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi ($60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$), sem er stærsti hluti sjúklinga sem tók þátt í PARADIGM-HF. Útsetning fyrir valsartani var svipuð hjá sjúklingum með miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem fá himnuskiljun. Hins vegar eru LBQ657 og valsartan bundin plasmapróteinum í verulegum mæli og því ólíklegt að þau verði fjarlægð á virkan hátt með himnuskiljun.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi var útsetning fyrir sacubitrili aukin 1,5-falt og 3,4-falt, fyrir LBQ657 1,5-falt og 1,9-falt og fyrir valsartani 1,2-falt og 2,1-falt, talið í sömu röð, samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi er útsetning fyrir óbundinni þéttni LBQ657 hinsvegar aukin um 1,47-falt og 3,08-falt, í þeirri röð og útsetning fyrir óbundinni þéttni valsartan aukin um 1,09-falt og 2,20-falt, í þeirri röð, samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Sacubitril/valsartan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, gallskorpulifur eða gallteppu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Áhrif kyns

Lyfjahlvörf sacubitrils/valsartans (sacubitril, LBQ657 og valsartan) eru svipuð hjá körlum og konum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar (þ.m.t. rannsóknir á innihaldsefnunum sacubitrils og valsartans og/eða sacubitrils/valsartans) benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og frjósemi.

Frjósemi, æxlun og þroski

Meðferð með sacubitril/valsartani meðan á líffæramyndun stóð leiddi til aukinnar dánartíðni fósturvísa og fangs hjá rottum við skammta ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/sólarhring ($\leq 0,72$ -faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli AUC) og kanínum við skammta $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/sólarhring (2-faldur og 0,03-faldur ráðlagður hámarksskammtur á grundvelli AUC fyrir valsartan og LBQ657, talið í þeirri röð). Á grundvelli lágrar tíðni vatnshöfuðs hjá fóstri, í tengslum við skammta sem höfðu eiturverkun fyrir móðurdýrið, sem fram kom í kanínum við skammt af sacubitril/valsartani $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/sólarhring, hefur lyfið vanskapandi áhrif. Fram kom afbrigðileiki í hjarta og æðum (einkum hjartastækkun) hjá kanínufóstrum við skammta sem ekki höfðu eiturverkanir á móðurdýrið (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/sólarhring). Lítilleg aukning á tveimur breytingum á beinagrind fósturs (vanskapaður bringubeinsliður, tvískipt beinmyndun í bringubeinslið (sternebra bipartite ossification)) kom fram hjá kanínum við 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/sólarhring skammt af sacubitril/valsartani.

Aukaverkanir sacubitrils/valsartans á fósturvísu og fóstur eru vegna verkunar angíótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.6).

Meðferð með sacubitrili á líffæramyndandi skeiði leiddi til dauða fóstursvísis/fósturs og til eiturvekunar á fósturvísu/fóstur (minni þungi fósturs og vansköpun beinagrindar) hjá kaninum í skömmtum sem tengjast eiturvekun á móður (500 mg/kg/sólarhring; 5,7-faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli AUC fyrir LBQ657). Lítilleg almenn seinkun á beinmyndun kom fram við skammta sem voru >50 mg/kg/sólarhring. Þessar niðurstöður eru ekki taldar neikvæðar. Engin merki um eiturvekun á fósturvísu/fóstur eða vanskapandi áhrif komu fram hjá rottum sem fengu sacubitril. Mörk þar sem engar aukaverkanir á fósturvísu/fóstur koma fram (NOAEL) fyrir sacubitril var a.m.k. 750 mg/kg/sólarhring hjá rottum og 200 mg/kg/sólarhring hjá kaninum (2,2-faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli AUC fyrir LBQ657).

Rannsóknir á þroska hjá rottum fyrir og eftir got sem gerðar voru með sacubitrili í stórum skömmtum, allt að 750 mg/kg/sólarhring (2,2-faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli AUC) og valsartani í skömmtum allt að 600 mg/kg/sólarhring (0,86-faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli AUC) gefa til kynna að meðferð með sacubitril/valsartani á meðan á líffæramyndun, meðgöngu og mjólkurgjöf stendur geti haft áhrif á þroska afkvæma og lifun.

Aðrar forklínískar niðurstöður

Sacubitril/valsartan

Verkun sacubitrils/valsartans á þéttni amyloid- β í heila- og mænuvökva og heilavef var metin hjá ungum (2-4 ára) cynomolgus öpum sem fengu sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/sólarhring) í tvær vikur. Í rannsókninni minnkaði úthreinsun A β úr heila- og mænuvökva í cynomolgus öpum, með aukningu á gildum A β 1-40, 1-42 og 1-38 í heila- og mænuvökva; engin hliðstæð aukning í gildum A β varð í heila. Aukning á gildum A β 1-40 og 1-42 í heila- og mænuvökva kom ekki fram í tveggja vikna rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum hjá mönnum (sjá kafla 5.1). Auk þess voru engin merki um amyloidútfellingar í heila í rannsókn á eiturvekunum hjá cynomolgus öpum sem fengu sacubitril/valsartan 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/sólarhring í 39 vikur. Amyloid innihald var þó ekki magngreint í rannsókninni.

Sacubitril

Hjá ungum rottum sem fengu sacubitril (7 til 70 dögum eftir got) kom fram aldurstengd minnkun í þroska beinmassa og lengingu beina. Rannsókn hjá fullorðnum rottum sýndi aðeins minniháttar tímabundin hamlandi áhrif á steinefnabéttni beina en ekki á neina aðra þætti sem skipta máli fyrir vöxt beina, sem bendir ekki til neinna áhrifa sacubitrils á bein hjá fullorðnum sjúklingum við venjulegar aðstæður. Þó er ekki hægt að útiloka væga tímabundna truflun sacubitrils á upphaf gróanda eftir brot hjá fullorðnum.

Valsartan

Hjá ungum rottum sem fengu valsartan (7 til 70 dögum eftir got) í skömmtum allt niður að 1 mg/kg/sólarhring urðu viðvarandi óafturkræfar breytingar á nýrum sem nýrnápíplaskemmd (stundum samfara drepi í þekjuvef nýrnápípla) og útvíkkun grindarhols. Nýrnabreytingarnar eru fyrirsjáanleg ýkt lyfjafraðileg áhrif ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka af gerð I; áhrifin koma fram ef rottur fá meðferð á fyrstu 13 dögum æviskeiðs. Tímabilið samsvarar 36 vikum meðgöngu hjá mönnum, sem gæti stundum varað í allt að 44 vikur eftir getnað hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa
Lítið útskipt (low substituted)-hýdroxýprópýlsellulósa
Crospovidon, gerð A
Magnesíumsterat
Talkúm
Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósa, útskipt gerð 2910 (3 mPa s)
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol (4000)
Talkúm
Rautt járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósa, útskipt gerð 2910 (3 mPa s)
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol (4000)
Talkúm
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósa, útskipt gerð 2910 (3 mPa s)
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol (4000)
Talkúm
Rautt járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC þynnur.

Entresto 24 mg/26 mg filmhúðaðar töflur

Pakkningastærðir: 14, 20, 28, 56 eða 196 filmhúðaðar töflur og fjölpakkningar sem innihalda 196 (7 pakkningar sem hver inniheldur 28) filmhúðaðar töflur.

Entresto 49 mg/51 mg filmhúðaðar töflur

Pakkningastærðir: 14, 20, 28, 56, 168 eða 196 filmhúðaðar töflur og fjölpakkningar sem innihalda 168 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56) eða 196 (7 pakkningar sem hver inniheldur 28) filmhúðaðar töflur.

Entresto 97 mg/103 mg filmhúðaðar töflur

Pakkningastærðir: 14, 20, 28, 56, 168 eða 196 filmhúðaðar töflur og fjölpakkningar sem innihalda 168 (3 pakkningar sem hver inniheldur 56) eða 196 (7 pakkningar sem hver inniheldur 28) filmhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Entresto 24 mg/26 mg filmhúðaðar töflur

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

Entresto 49 mg/51 mg filmhúðaðar töflur

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

Entresto 97 mg/103 mg filmhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. júní 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKRA PAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 24 mg/26 mg tafla inniheldur 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natriúmsaltfléttu).

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/15/1058/001	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1058/008	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1058/009	20 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1058/010	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1058/018	196 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Entresto 24 mg/26 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 24 mg/26 mg tafla inniheldur 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natriúmsaltfléttu).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakning: 196 (7 þakningar sem hver inniheldur 28) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/017

196 filmuhúðaðar töflur (7 pakkningar sem hver inniheldur 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 24 mg/26 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 24 mg/26 mg tafla inniheldur 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natriúmsaltfléttu).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/017

196 filmuhúðaðar töflur (7 pakkningar sem hver inniheldur 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 24 mg/26 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Entresto 24 mg/26 mg töflur
sacubitril/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKRA PAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 49 mg/51 mg tafla inniheldur 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natriúmsaltfléttu).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Entresto 49 mg/51 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 49 mg/51 mg tafla inniheldur 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natriúmsaltfléttu).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakning: 168 (3 þakningar sem hver inniheldur 56) filmuhúðaðar töflur

Fjölþakning: 196 (7 þakningar sem hver inniheldur 28) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/004
EU/1/15/1058/013

168 filmhúðaðar töflur (3 pakkningar sem hver inniheldur 56)
196 filmhúðaðar töflur (7 pakkningar sem hver inniheldur 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 49 mg/51 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 49 mg/51 mg tafla inniheldur 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natriúmsaltfléttu).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.
56 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/004
EU/1/15/1058/013

168 filmhúðaðar töflur (3 pakkningar sem hver inniheldur 56)
196 filmhúðaðar töflur (7 pakkningar sem hver inniheldur 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 49 mg/51 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Entresto 49 mg/51 mg töflur
sacubitril/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKRA PAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 97 mg/103 mg tafla inniheldur 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natriúmsaltfléttu).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Entresto 97 mg/103 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 97 mg/103 mg tafla inniheldur 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakning: 168 (3 þakningar sem hver inniheldur 56) filmuhúðaðar töflur

Fjölþakning: 196 (7 þakningar sem hver inniheldur 28) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/007	168 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar sem hver inniheldur 56)
EU/1/15/1058/016	196 filmuhúðaðar töflur (7 pakkningar sem hver inniheldur 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 97 mg/103 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 97 mg/103 mg tafla inniheldur 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natriúmsaltfléttu).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.
56 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/007
EU/1/15/1058/016

168 filmhúðaðar töflur (3 pakkningar sem hver inniheldur 56)
196 filmhúðaðar töflur (7 pakkningar sem hver inniheldur 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 97 mg/103 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Entresto 97 mg/103 mg töflur
sacubitril/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur
Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur
Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Entresto og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Entresto
3. Hvernig nota á Entresto
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Entresto
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Entresto og við hverju það er notað

Entresto er lyf sem inniheldur neprilysin angíótensín viðtakahemil. Það inniheldur tvö virk efni, sacubitril og valsartan.

Entresto er notað til meðferðar við ákveðinni tegund langvarandi hjartabilunar hjá fullorðnum.

Þessi tegund hjartabilunar kemur fram þegar hjartað er máttfarið og getur ekki dælt nægilega miklu blóði til lungnanna og annarra hluta líkamans. Algengustu einkenni hjartabilunar eru mæði, þröttleysi, þreyta og ökklabjúgur.

2. Áður en byrjað er að nota Entresto

Ekki má nota Entresto

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sacubitrili, valsartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert að nota aðra tegund af lyfi sem kallast ACE hemill (til dæmis enalapril, lisinopril eða ramipril). ACE hemlar eru notaðir við háum blóðþrýstingi eða hjartabilun. Ef þú hefur verið að nota ACE hemil skaltu bíða í 36 klst. eftir að þú tekur síðasta skammtinn áður en þú byrjar að nota Entresto (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Entresto“).
- ef þú eða fjölskyldumeðlimur hefur fengið aukaverkun sem kallast ofnæmisbjúgur (þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi, öndunarerfiðleikar) meðan á meðferð með ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka (svo sem valsartan, telmisartan eða irbesartan) stóð.
- ef þú ert með sykursýki eða skerðingu á nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Entresto“).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- eftir 3. mánuð meðgöngu (einnig er betra að forðast notkun lyfsins í upphafi meðgöngu sjá „Meðganga og brjóstagjöf“).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ekki taka Entresto og ráðfæra þig við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en eða á meðan Entresto er notað:

- ef þú ert á meðferð með angíótensín viðtakablokka eða aliskireni (sjá „Ekki má nota Entresto“).
- ef þú hefur einhvern tímann fengið ofnæmisbjúg (sjá „Ekki má nota Entresto“ og kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú ert með lágan blóðþrýsting eða ert að nota einhver önnur lyf sem lækka blóðþrýsting (til dæmis þvagræsilyf) eða ert með uppköst eða niðurgang, sérstaklega ef þú ert 65 ára eða eldri eða ef þú ert með nýrnasjúkdóm og lágan blóðþrýsting.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert með vökvaskort.
- ef þrengingar eru í nýrnaslagæðinni.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú finnur fyrir ofskynjunum, vænisýki eða breytingum á svefnvenjum.

Verið getur að lækinn rannsaki magn kalíums í blóðinu með reglulegu millibili meðan á meðferð með Entresto stendur.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita áður en þú tekur Entresto.

Börn og unglingar

Ekki má nota lyfið hjá börnum (yngri en 18 ára) vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Entresto

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á bæði við um lyf sem fengin eru með lyfseðli og lyf sem fengin eru án lyfseðils. Nauðsynlegt getur verið að breyta skammtinum, grípa til annarra varúðarráðstafana eða jafnvel hætta að taka eitthver þessara lyfja. Þetta er sérstaklega mikilvægt fyrir eftirtalin lyf:

- ACE hemlar. Ekki má taka Entresto með ACE hemlum. Ef þú hefur verið að taka ACE hemil skaltu bíða í 36 klst. eftir að þú tekur síðasta skammtinn af ACE hemlinum áður en þú byrjar að taka Entresto (sjá „Ekki má nota Entresto“). Ef þú hættir að taka Entresto skaltu bíða í 36 klst. eftir að þú tekur síðasta skammtinn af Entresto áður en þú byrjar að taka ACE hemil.
- önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við hjartabilun eða lágum blóðþrýstingi, svo sem angíótensín viðtakablokkar eða aliskiren (sjá „Ekki má nota Entresto“).
- sum lyf sem kallast statín og eru notuð til að draga úr of háu kólesteróli (til dæmis atorvastatín).
- sildenafil, lyf sem notað er við rístruflunum eða lungnaháþrýstingi.
- lyf sem auka magn kalíums í blóði. Þar með talið kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparándi lyf og heparín.
- verkjalyf af ákveðinni tegund sem kallast bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) eða sértækir cyclooxygenasa-2 (Cox-2) hemlar. Ef þú ert að nota eitthvert þessara lyfja má vera að lækinn vilji rannsaka nýrnastarfsemina þegar meðferð er hafin eða henni breytt (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- litíum, lyf sem notað er við sumum tegundum geðsjúkdóma.
- fúrósemíð, lyf sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast þvagræsilyf, sem eru notuð til að auka magn þvags sem þú myndar.
- nítróglýcerín, lyf sem notað er við hjartaöng.
- sumar tegundir sýklalyfja (rifamycin flokkur), ciclosporin (notað til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris) eða veiruhamlandi lyf eins og ritonavir (notað til meðferðar við HIV/alnæmi).
- metformin, lyf notað við sykursýki.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú tekur Entresto.

Meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Þú verður að láta lækinn vita ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Læknirinn mun venjulega ráðleggja þér að hætta að taka þetta lyf áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og mun ráðleggja þér að taka annað lyf í staðinn fyrir Entresto.

Þetta lyf er ekki ráðlagt snemma á meðgöngu og ekki má taka það eftir 3. mánuð meðgöngu því það getur valdið alvarlegum skaða hjá barninu ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er ráðlagt að nota Entresto hjá mæðrum með barn á brjósti. Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstagjöf.

Akstur og notkun véla

Áður en þú ekur bifreið, notar verkfæri eða vélar eða annast störf sem krefjast óskertrar árvekni skaltu vera viss um hvernig Entresto hefur áhrif á þig. Ef þig sundlar eða finnur fyrir mikilli þreytu þegar þú tekur lyfið skaltu ekki aka bifreið, hjóla eða nota tæki eða vélar.

3. Hvernig nota á Entresto

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Yfirleitt byrjar þú að taka 24 mg/26 mg eða 49 mg/51 mg tvisvar á sólarhring (eina töflu að morgni og eina töflu að kvöldi). Læknirinn mun ákveða nákvæman upphafsskammt út frá lyfjunum sem þú hefur áður verið að nota. Læknirinn mun síðan aðlaga skammtinn eftir því hvernig þú svarar meðferðinni þar til skammturinn sem hentar þér best finnst.

Venjulega er ráðlagði markskammturinn 97 mg/103 mg tvisvar á sólarhring (ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi).

Sjúklingar sem eru á meðferð með Entresto geta fengið lágan blóðþrýsting (sundl, svimi), aukið magn kalíums í blóði (sem greinist þegar læknirinn lætur framkvæma blóðrannsókn) eða skerta nýrnastarfsemi. Ef þetta kemur fyrir þig getur verið að læknirinn minnki skammtinn af einhverju af öðrum lyfjum sem þú ert að taka, minnki tímabundið skammtinn af Entresto eða stöðvi meðferðina með Entresto endanlega.

Gleypu töflurnar með glasi af vatni. Entresto má taka með mat eða án. Ekki er mælt með því að skipta töflunum eða mylja þær.

Ef tekinn er stærri skammtur af Entresto en mælt er fyrir um

Ef þú hefur fyrir slysni tekið of margar Entresto töflur eða ef einhver annar hefur tekið inn töflurnar þínar skaltu strax hafa samband við lækinn. Ef þú finnur fyrir verulegu sundli og/eða yfirliði skaltu láta lækinn vita eins fljótt og hægt er og leggjast fyrir.

Ef gleymist að taka Entresto

Ráðlagt er að taka lyfið inn á sama tíma á hverjum degi. Hins vegar ef þú gleymir að taka skammt, þá skaltu einfaldlega taka næsta skammt á áætluðum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Entresto

Ef meðferð með Entresto er hætt getur það valdið því að sjúkdómurinn versni. Ekki hætta að taka lyfið nema samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

- Hættu að taka Entresto og leitaðu tafarlaust lækniástoðar ef fram kemur einhver þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi, sem getur valdið öndunarerfiðleikum og erfiðleikum við að kyngja. Þetta geta verið einkenni ofnæmisþjúgs (sjaldgæf aukaverkun sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

Ef einhver af aukaverkununum sem taldar eru upp hér fyrir neðan verður alvarleg skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lágur blóðþrýstingur (sundl, svimi)
- mikið magn kalíums í blóði (kemur fram í blóðrannsóknnum)
- minnkuð starfsemi nýrna (skert nýrnastarfsemi)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hósti
- sundl
- niðurgangur
- lítið magn rauðra blóðfruma (kemur fram í blóðrannsóknnum)
- þreyta
- (bráð) nýrnabilun (veruleg skerðing á nýrnastarfsemi)
- lítið magn kalíums í blóði (kemur fram í blóðrannsóknnum)
- höfuðverkur
- yfirlið
- þróttleysi
- ógleði
- lágur blóðþrýstingur (sundl, svimi) þegar staðið er upp úr sitjandi eða liggjandi stöðu
- magabólgur (kviðverkur, ógleði)
- tilfinning um að allt hringsnúist
- lítið magn blóðsykurs (kemur fram í blóðrannsóknnum)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð með útbrotum og kláða
- sundl þegar staðið er upp úr sitjandi stöðu

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ofskynjanir
- breytingar á svefnvenjum

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- vænisyki

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Entresto

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Entresto inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru sacubitril og valsartan.
 - Hver 24 mg/26 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).
 - Hver 49 mg/51 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).
 - Hver 97 mg/103 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).
- Önnur innihaldsefni í töflukjarnanum eru örkrístölluð sellulósa, lítið útskipt hýdroxýprópýlsellulósa, crospovidon, magnesíumsterat, talkúm og vatnsfrí kísilkvoða.
- Filmuhúðin á 24 mg/26 mg og 97 mg/103 mg töflunum inniheldur hýprómellósu, títantvíoxíð (E171), macrogol (4000), talkúm, rautt járnoxíð (E172) og svart járnoxíð (E172).
- Filmuhúðin á 49 mg/51 mg töflunum inniheldur hýprómellósu, títantvíoxíð (E171), macrogol (4000), talkúm, rautt járnoxíð (E172) og gult járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Entresto og pakkningastærðir

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur eru fjólublá-hvítar, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „LZ“ á hinni hliðinni. Stærð töflu er um það bil 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur eru fölgular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „L1“ á hinni hliðinni. Stærð töflu er um það bil 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „L11“ á hinni hliðinni. Stærð töflu er um það bil 15,1 mm x 6,0 mm.

Töflurnar eru fánlegar í pakkningum sem innihalda 14, 20, 28, 56, 168 eða 196 töflur og í fjölpakkningum sem samanstanda af 7 öskjum sem hver inniheldur 28 töflur. 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg töflurnar eru einnig fánlegar í fjölpakkningum sem samanstanda af 3 öskjum sem hver inniheldur 56 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDA VA

Trimlini 2D
Lendava 9220
Slóvenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>