

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tablett
Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tablett
Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 24,3 mg sakubitril (sacubitril) og 25,7 mg valsartan (som sakubitril valsartan natriumsaltkompleks).

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 48,6 mg sakubitril (sacubitril) og 51,4 mg valsartan (som sakubitril valsartan natriumsaltkompleks).

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 97,2 mg sakubitril (sacubitril) og 102,8 mg valsartan (som sakubitril valsartan natriumsaltkompleks).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tablett

Fioletthvit, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med skrå kanter, uten delestrek, merket med "NVR" på den ene siden og "LZ" på den andre siden. Tablettens størrelse er omtrent 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tablett

Lysegul, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med skrå kanter, uten delestrek, merket med "NVR" på den ene siden og "L1" på den andre siden. Tablettens størrelse er omtrent 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tablett

Lyserosa, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med skrå kanter, uten delestrek, merket med "NVR" på den ene siden og "L11" på den andre siden. Tablettens størrelse er omtrent 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Entresto er indisert til behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon hos voksne pasienter (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt startdose av Entresto er én tablett med 49 mg/51 mg to ganger daglig, med unntak av de situasjonene som er beskrevet nedenfor. Dosen bør dobles i løpet av 2-4 uker til måldosen med én tablett på 97 mg/103 mg to ganger daglig, etter hva pasienten tolererer (se pkt. 5.1).

Dersom pasienten får toleranseproblemer (systolisk blodtrykk [SBP] \leq 95 mmHg, symptomatisk hypotensjon, hyperkalemi, nyresvikt), anbefales justering av samtidig brukte legemidler, midlertidig nedtitrering eller seponering av Entresto (se pkt. 4.4).

I PARADIGM-HF studien ble Entresto gitt i kombinasjon med andre behandlinger mot hjertesvikt, i stedet for en ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker (ARB) (se pkt. 5.1). Det er begrenset erfaring med pasienter som ikke tar en ACE-hemmer eller en ARB eller tar disse legemidlene med lave doser, derfor er en startdose på 24 mg/26 mg to ganger daglig og langsom dosetitrering (dobling hver 3-4 uke) anbefalt hos disse pasientene (se "TITRATION" i pkt. 5.1).

Behandlingen skal ikke initieres hos pasienter med serumkaliumnivå $>$ 5,4 mmol/l eller med SBP $<$ 100 mmHg (se pkt. 4.4). En startdose på 24 mg / 26 mg to ganger daglig bør vurderes hos pasienter med SBP \geq 100 til 110 mmHg.

Entresto bør ikke gis i kombinasjon med en ACE-hemmer eller en ARB. På grunn av økt risiko for angioødem når det brukes sammen med en ACE-hemmer, må den ikke startes opp før minst 36 timer etter seponering av behandling med ACE-hemmer (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Valsartan som finnes i Entresto er mer biotilgjengelig enn valsartan i andre markedsførte tablettformuleringer (se pkt. 5.2).

Dersom en dose glemmes, skal pasienten ta neste dose til planlagt tid.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosen skal være i samsvar med nyrefunksjonen hos den eldre pasienten.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett (Estimert glomerulusfiltrasjon [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon. En startdose på 24 mg/26 mg to ganger daglig bør vurderes hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Da det foreligger meget begrenset klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 5.1) bør Entresto brukes med forsiktighet og en startdose på 24 mg/26 mg to ganger daglig anbefales. Det finnes ingen erfaring med pasienter med terminal nyresykdom og bruk av Entresto anbefales ikke.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendig når Entresto gis til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) eller med ASAT/ALAT verdier to ganger høyere enn øvre normale grenseområdet. Entresto bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene og anbefalt

startdose er 24 mg/26 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.2). Entresto er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Entresto hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Entresto kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Tablettene skal svelges med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Samtidig bruk av ACE-hemmere (se pkt. 4.4 og 4.5). Entresto må ikke administreres før 36 timer etter seponering av ACE-hemmer-behandlingen.
- Kjent angioødem i anamnesen i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hemmere eller ARB (se pkt. 4.4).
- Arvelig eller idiopatisk angioødem (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av legemidler som inneholder aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase (se pkt. 4.2)
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

- Kombinasjonen Entresto sammen med en ACE-hemmer er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem (se pkt. 4.3). Entresto må ikke startes opp før 36 timer etter at siste dose med ACE-hemmer er tatt. Dersom behandling med Entresto avbrytes, må ikke ACE-hemmer-behandlingen startes opp før 36 timer etter siste dose med Entresto (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).
- Kombinasjonen Entresto sammen med en direkte reninhemmer slik som aliskiren er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Kombinasjonen Entresto sammen med legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3 og 4.5).
- Entresto inneholder valsartan, og bør derfor ikke gis sammen med et annet legemiddel inneholdende ARB (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hypotensjon

Behandling skal ikke initieres med mindre SBP er ≥ 100 mmHg. Pasienter med SBP < 100 mmHg ble ikke undersøkt (se pkt. 5.1). I kliniske studier har tilfeller av symptomatisk hypotensjon blitt rapportert hos pasienter behandlet med Entresto (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter ≥ 65 år, pasienter med nyresykdom og pasienter med lav SBP (<112 mmHg). Ved behandlingsstart eller under dosetitrering med Entresto, bør blodtrykket kontrolleres rutinemessig. Dersom hypotensjon oppstår, anbefales midlertidig nedtitrering eller seponering av Entresto (se pkt. 4.2). Dosejustering av diuretika, samtidig administrering med antihypertensiva og behandling av andre årsaker til hypotensjon (f.eks. hypovolemi) bør vurderes. Det er høyere sannsynlighet for at symptomatisk hypotensjon oppstår dersom pasienten har nedsatt væskevolum, f.eks. på grunn av behandling med diuretika, saltfattig diett, diaré eller oppkast. Natrium og/eller nedsatt væskevolum bør korrigeres før oppstart av behandling med Entresto. En slik korrigerende må imidlertid veies nøye opp mot risikoen for overhydrering og "volume overload".

Nedsatt nyrefunksjon

Evaluering av pasienter med hjertesvikt bør alltid inneholde en vurdering av nyrefunksjonen. Pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon er mer utsatt for å utvikle hypotensjon (se pkt. 4.2). Det er svært begrenset klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert GFR <30 ml/min/1,73m²) og disse pasientene kan ha størst risiko for hypotensjon (se pkt. 4.2). Det finnes ingen erfaring med pasienter med terminal nyresykdom og bruk av Entresto anbefales ikke.

Forverret nyrefunksjon

Bruk av Entresto kan være forbundet med redusert nyrefunksjon. Risikoen kan økes ytterligere ved dehydrering eller samtidig bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) (se pkt. 4.5). Nedtitrering bør vurderes hos pasienter som utvikler en klinisk signifikant reduksjon i nyrefunksjonen.

Hyperkalemi

Behandling skal ikke initieres dersom kaliumnivået i serum er > 5,4 mmol/l. Bruk av Entresto kan være forbundet med økt risiko for hyperkalemi, selv om hypokalemi også kan forekomme (se pkt. 4.8). Det anbefales at serumkalium overvåkes, spesielt hos pasienter med risikofaktorer slik som nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus eller hypoaldosteronisme eller hos de som står på en diett med høyt kalium eller på mineralokortikoid antagonist (se pkt. 4.2). Hvis pasienter opplever klinisk signifikant hyperkalemi anbefales justering av legemidler som gis samtidig, eller midlertidig nedtitrering eller seponering. Hvis kaliumnivået i serum er >5,4 mmol/l bør seponering av Entresto vurderes.

Angioødem

Angioødem har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Entresto. Dersom angioødem oppstår bør Entresto seponeres umiddelbart og nødvendig behandling og overvåkning igangsettes, inntil fullstendig og vedvarende opphør av symptomer er oppnådd. Det må ikke gis igjen. I tilfeller hvor angioødem er bekreftet men hvor hevelsene er begrenset til ansiktet og lepper har tilstanden generelt opphørt uten behandling, men bruk av antihistaminer har vært nyttige for å lette symptomer.

Angioødem forbundet med larynxødem kan være fatale. Dersom tunge, glottis eller strupehode er involvert med sannsynlighet for å forårsake luftveisobstruksjon, skal nødvendig behandling, f.eks. adrenalinoppløsning 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), og/eller nødvendige tiltak for å sikre pasientens luftveier bli gitt umiddelbart.

Pasienter med angioødem i anamnesen er ikke undersøkt. Forsiktighet er anbefalt dersom Entresto brukes hos disse pasientene, da de kan ha høyere risiko for angioødem. Entresto er kontraindisert hos pasienter som tidligere har opplevd angioødem forbundet med ACE-hemmere eller ARB-behandling eller med arvelig eller idiopatisk angioødem (se pkt. 4.3).

Mørkhudede pasienter har økt følsomhet for å utvikle angioødem (se pkt. 4.8).

Pasienter med nyrearteriestenose

Entresto kan øke nivået av urinstoff i blod og serumkreatinin hos pasienter med bilateral eller unilateral nyrearteriestenose. Forsiktighet er påkrevd hos pasienter med nyrearteriestenose, og overvåkning av nyrefunksjonen er anbefalt.

Pasienter med NYHA-klasse IV

Hos pasienter med NYHA-klasse IV bør forsiktighet utvises ved oppstart med Entresto på grunn av begrenset klinisk erfaring hos denne pasientgruppen.

B-type natriuretisk peptid (BNP)

BNP er ikke en egnet biomarkør av hjertesvikt hos pasienter behandlet med Entresto fordi det er et neprilysin substrat (se pkt. 5.1).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) eller med ASAT/ALAT verdier to ganger høyere enn øvre normale grenseområdet. Eksponeringen kan øke hos disse pasientene, og sikkerheten ikke er etablert. Derfor anbefales forsiktighet når det brukes av disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2). Entresto er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner som fører til en kontraindikasjon

ACE-hemmere

Samtidig bruk av Entresto med ACE-hemmere er kontraindisert, da samtidig hemming av neprilysin (NEP) og ACE kan øke risikoen for angioødem. Entresto må ikke startes opp før 36 timer etter siste dose med ACE-hemmer-behandling. Behandling med ACE-hemmer må ikke startes opp før 36 timer etter siste dose med Entresto (se pkt. 4.2 og 4.3).

Aliskiren

Samtidig bruk av Entresto og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3). Kombinasjonen av Entresto sammen med direkte reninhemmere som aliskiren er ikke anbefalt (se pkt. 4.4). Entresto i kombinasjon med aliskiren er potensielt forbundet med større fare for bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Interaksjoner som fører til at samtidig bruk ikke anbefales

Entresto inneholder valsartan, og bør derfor ikke gis sammen med et annet legemiddel som inneholder ARB (se pkt. 4.4).

Interaksjoner som krever forsiktighet

OATP1B1 og OATP1B3 substrater, f.eks statiner

In vitro-data indikerer at sakubitril hemmer OATP1B1 og OATP1B3 transportører. Entresto kan derfor øke den systemiske eksponeringen av OATP1B1 og OATP1B3-substrater slik som statiner. Samtidig administrering av Entresto økte C_{max} av atorvastatin og dens metabolitter med opptil 2 ganger og AUC med opptil 1,3 ganger. Forsiktighet bør utvises når Entresto gis sammen med statiner. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon ble observert når simvastatin og Entresto ble gitt samtidig.

PDE5-hemmere, inkludert sildenafil

Tillegg av en enkeltdose sildenafil til Entresto ved steady state hos pasienter med hypertensjon ble forbundet med en signifikant høyere blodtrykksenkning sammenlignet med Entresto gitt alene. Forsiktighet bør derfor utvises når sildenafil eller andre PDE-5-hemmere initieres hos pasienter som behandles med Entresto.

Kalium

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika (triamteren, amilorid), mineralokortikoide antagonister (f.eks. spironolakton, eplerenon), kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler (slik som heparin) kan medføre økninger i serumkalium, og til økninger i serumkreatinin.

Overvåking av serumkalium anbefales dersom Entresto gis sammen med disse midlene (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2 (COX-2)-hemmere

Hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt væskevolum (inkludert de som får diuretikabehandling), eller pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan samtidig bruk av Entresto og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen. Derfor anbefales overvåking av nyrefunksjonen ved oppstart eller endring i behandlingen hos pasienter som får Entresto og samtidig tar NSAIDs (se pkt. 4.4).

Litium

Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig administrering av litium og ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister. Interaksjoner mellom Entresto og litium har ikke blitt undersøkt. Denne kombinasjonen er derfor ikke anbefalt. Dersom denne kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye overvåking av litiumnivåene i serum. Risikoen for litiumtoksisitet kan antagelig øke ytterligere ved samtidig bruk av et diuretika.

Furosemid

Samtidig administrering av Entresto og furosemid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til Entresto, men reduserte C_{max} og AUC for furosemid med henholdsvis 50 % og 28 %. Mens det ikke var relevant endring i urinvolum, ble urinutskillelsen av natrium redusert i løpet av 4 timer og 24 timer etter samtidig bruk. Hos pasienter behandlet med Entresto var den gjennomsnittlige daglige dose av furosemid uendret fra utgangspunktet til slutten av PARADIGM-HF studien.

Nitrater, f.eks. nitroglyserin

Det var ingen legemiddelinteraksjon mellom Entresto og intravenøst nitroglyserin med hensyn til reduksjon av blodtrykket. Samtidig bruk av nitroglyserin og Entresto var assosiert med en behandlingsforskjell på 5 slag per minutt i hjertefrekvens sammenlignet med når nitroglyserin ble gitt alene. En lignende effekt på hjerterytmen kan oppstå når Entresto gis i kombinasjon med sublinguale, orale eller transdermale nitrater. Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig.

OATP og MRP2 transportproteiner

Den aktive metabolitten til sakubitril (LBQ657) og valsartan er substrater for OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3; valsartaner også substrat for MRP2. Samtidig administrering av Entresto sammen med hemmere av OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (f.eks. rifampicin, ciklosporin), OAT1 (f.eks. tenofovir, cidofovir) eller MRP2 (f.eks. ritonavir) kan derfor øke den systemiske eksponeringen av LBQ657 eller valsartan. Forsiktighet skal utvises når samtidig behandling med slike legemidler startes eller avsluttes.

Metformin

Samtidig administrering av Entresto med metformin reduserte både C_{max} og AUC av metformin med 23 %. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent. Pasientens kliniske status bør derfor evalueres når behandlingen med Entresto initieres hos pasienter som får metformin.

Ingen signifikant interaksjon

Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner ble observert når Entresto ble gitt samtidig med digoksin, warfarin, hydroklortiazid, amlodipin, omeprazol, carvedilol eller en kombinasjon av levonorgestrel/etinyløstradiol.

CYP 450-interaksjoner

Metabolismestudier *in vitro* tyder på at potensialet for CYP 450-baserte legemiddelinteraksjoner er lavt da Entresto metaboliseres i begrenset grad via CYP450-enzymmer. Entresto hverken induserer eller inhiberer CYP450-enzymmer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av Entresto er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet, og er kontraindisert i andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3).

Valsartan

Epidemiologiske bevis vedrørende risiko for teratogenisitet etter eksponering for ACE-hemmere i første trimester av svangerskapet har ikke vært konkluderende; en liten økning i risiko kan imidlertid ikke utelukkes. Det er ingen kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av ARB, men lignende risiko kan forekomme for denne type legemidler. Med mindre videre behandling med ARB anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til en behandling med en alternativ antihypertensiva som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Behandlingen med ARB bør stoppes umiddelbart dersom graviditet blir påvist, og alternativ behandling startes opp, dersom dette er hensiktsmessig. Eksponering for behandling med ARB i andre og tredje trimester er kjent for å medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, redusert bendannelse i kranium) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi).

Dersom eksponering for ARB har forekommet fra andre trimester av svangerskapet, er det anbefalt at nyrefunksjonen og kranium undersøkes med ultralyd. Spedbarn med mødre som har brukt ARB bør observeres nøye for hypotensjon (se pkt. 4.3).

Sakubitril

Det finnes ingen data på bruk av sakubitril hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Entresto

Det finnes ingen data på bruk av Entresto hos gravide kvinner. Dyrestudier med Entresto har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ukjent om Entresto blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Komponentene i Entresto, sakubitril og valsartan, ble utskilt i melken til diende rotter (se pkt. 5.3). På grunn av den potensielle risikoen for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes, anbefales det ikke under amming. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandling med Entresto skal avsluttes under amming, tatt i betraktning hvor viktig Entresto er for moren.

Fertilitet

Det foreligger ingen tilgjengelige data på effekten av Entresto på human fertilitet. Ingen nedsatt fertilitet ble vist i studier med det hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Entresto har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller betjening av maskiner bør det tas i betraktning at svimmelhet eller fatigue innimellom kan oppstå.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigste rapporterte bivirkningene under behandling med Entresto var hypotensjon, hyperkalemi og nyresvikt (se pkt. 4.4). Angioødem ble rapportert hos pasienter behandlet med Entresto (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

Sikkerheten av Entresto hos pasienter med kronisk hjertesvikt ble vurdert i den pivotale fase 3-studien PARADIGM-HF, som sammenlignet pasienter behandlet to ganger daglig med Entresto 97 mg/103 mg (n=4203) eller enalapril 10 mg (n=4229). Pasientene som ble randomisert til Entresto-gruppen fikk behandling med en median eksponeringsvarighet på 24 måneder; 3271 pasienter ble behandlet i mer enn ett år.

I studien PARADIGM-HF, var pasientene tidligere behandlet med ACE-hemmere og/eller ARB og måtte også fullføre en sekvensiell innkjøringsperiode med enalapril og Entresto (median legemiddeleksponering på henholdsvis 15 og 29 dager) før den randomiserte dobbeltblindede perioden. Under innkjøringsperioden med enalapril, avbrøt 1102 pasienter (10,5 %) studien permanent, 5,6 % på grunn av en bivirkning, mest vanlig nedsatt nyrefunksjon (1,7 %), hyperkalemi (1,7 %) og hypotensjon (1,4 %). Under innkjøringsperioden med Entresto, avbrøt 10,4 % av pasientene permanent, 5,9 % på grunn av en bivirkning, mest vanlig nedsatt nyrefunksjon (1,8 %), hypotensjon (1,7 %) og hyperkalemi (1,3 %). På grunn av avbruddene i innkjøringsperioden, forventes det at bivirkningsratene som er presentert i tabellen nedenfor kan være lavere enn de i praksis forventede bivirkningsratene.

I den dobbeltblinde perioden i studien PARADIGM-HF forekom seponering av behandling på grunn av en bivirkning hos 450 Entresto-behandlede pasienter (10,7 %) og 516 enalapril-behandlede pasienter (12,2 %).

Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger er rangert etter organklassesystem og deretter etter hyppighet med den hyppigste bivirkningen først, ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighet.

Tabell 1 Liste over bivirkninger

Organklassesystem	Foretrukket term	Frekvenskategori
Blod og lymfatiske organer	Anemi	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkalemi*	Svært vanlige
	Hypokalemi	Vanlige
	Hypoglykemi	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Vanlige
	Hodepine	Vanlige
	Synkope	Vanlige
	Postural svimmelhet	Mindre vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	Vanlige
Karsykdommer	Hypotensjon*	Svært vanlige
	Ortostatisk hypotensjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
	Kvalme	Vanlige
	Gastritt	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Angioødem*	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Nedsatt nyrefunksjon*	Svært vanlige
	Nyresvikt (nyresvikt, akutt nyresvikt)	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Vanlige
	Asteni	Vanlige

*Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Angioødem

Angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med Entresto. I PARADIGM-HF ble angioødem rapportert hos 0,5 % av pasientene som ble behandlet med Entresto, sammenlignet med 0,2 % av pasientene behandlet med enalapril. En høyere forekomst av angioødem ble observert hos mørkhudede pasienter behandlet med Entresto (2,4 %) og enalapril (0,5 %) (se pkt. 4.4).

Hyperkalemi og serumkalium

I PARADIGME-HF, ble hyperkalemi og kaliumkonsentrasjoner i serum $> 5,4$ mmol/l rapportert hos henholdsvis 11,6 % og 19,7 % av pasientene behandlet med Entresto og 14,0 % og 21,1 % av pasientene behandlet med enalapril.

Blodtrykk

I PARADIGME-HF, ble hypotensjon og klinisk relevant lavt systolisk blodtrykk (< 90 mmHg og reduksjon fra baseline på > 20 mmHg) rapportert hos henholdsvis 17,6 % og 4,76 % av pasientene behandlet med Entresto sammenlignet med 11,9 % og 2,67 % av pasientene behandlet med enalapril.

Nedsatt nyrefunksjon

I PARADIGME-HF, ble nedsatt nyrefunksjon rapportert hos 10,1 % av pasientene behandlet med Entresto og 11,5 % av pasientene behandlet med enalapril.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Begrensede data er tilgjengelig vedrørende overdosering hos mennesker. En enkeltdose med Entresto 583 mg sakubitril/617 mg valsartan og flere doser på 437 mg sakubitril/463 mg valsartan (14 dager) ble undersøkt hos friske frivillige og ble godt tolerert.

Hypotensjon er det vanligste symptomet på overdose på grunn av den blodtrykkssenkende effekten av Entresto. Symptomatisk behandling bør gis.

På grunn av høy proteinbinding er det usannsynlig at legemidlet kan fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet; angiotensin II-antagonister, andre kombinasjoner, ATC-kode: C09DX04

Virkningsmekanisme

Entresto utøver virkningsmekanismen for en angiotensinreseptor neprilysin-hemmer ved å hemme neprilysin (nøytral endopeptidase; NEP) via LBQ657, den aktive metabolitten til prodrugget sakubitril, og samtidig blokkere angiotensin II type-1 (AT1) reseptoren via valsartan. Entresto sin komplementære kardiovaskulære fordel hos pasienter med hjertesvikt forklares med at peptider, som blir degradert av neprilysin, slik som natriuretiske peptider (NP), økes ved hjelp av LBQ657, samtidig med at effektene av angiotensin II hemmes ved hjelp av valsartan. NPer utøver sin effekt ved å aktivere membranbundet guanylyl sykklase-koblede reseptorer, noe som fører til økte konsentrasjoner av den sekundære messengeren syklisk guanosinmonofosfat (cGMP), hvilket kan resultere i vasodilatasjon, natriurese og diurese, økt glomerulær filtrasjonshastighet og renal blodgjennomstrømning, hemming av renin- og aldosteronfrigjøring, reduksjon av sympatisk aktivitet, og anti-hypertrofisk og anti-fibrotiske effekter.

Valsartan hemmer skadelige kardiovaskulære og renale effekter av angiotensin II ved å selektivt blokkere AT1-reseptoren, og også ved å hemme angiotensin II-avhengig aldosteronfrigjøring. Dette hindrer vedvarende aktivering av renin-angiotensin-aldosteron systemet som ville føre til vasokonstriksjon, renal natrium- og væskeretensjon, aktivering av cellulær vekst og proliferasjon, og følgende maladaptiv kardiovaskulær remodelering.

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske effektene av Entresto ble undersøkt etter administrering av enkeltdose og flere doser hos friske frivillige og hos pasienter med hjertesvikt, og stemmer overens med samtidig neprilysinhemming og blokkering av RAAS. I en 7-dagers valsartankontrollert studie hos pasienter med redusert ejsjonsfraksjon (HFREF), førte administrering av Entresto til en initiell økning i

natriurese, økt urin cGMP, og reduserte plasmanivåer av mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) og N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) sammenlignet med valsartan. I en 21-dagers studie hos HFrEF pasienter, økte Entresto signifikant urin ANP og cGMP samt plasma cGMP, og reduserte plasma NT-proBNP, aldosteron og endotelin-1 sammenlignet med baseline. AT1-reseptoren ble også blokkert, vist ved økt reninaktivitet i plasma og økte reninkonsentrasjoner i plasma. I studien PARADIGM-HF, reduserte Entresto plasma NT-proBNP og økte BNP i plasma og urin cGMP sammenlignet med enalapril. BNP er ikke en egnet biomarkør for hjertesviktpasienter behandlet med Entresto fordi BNP er et substrat for neprilysin (se pkt. 4.4). NT-proBNP er ikke et substrat for neprilysin, og er derfor en mer egnet biomarkør.

I en grundig klinisk QTc-studie hos friske frivillige menn, hadde enkeltdoser på Entresto 194 mg sakubitril/206 mg valsartan og 583 mg sakubitril/617 mg valsartan ingen effekt på hjertets repolarisering.

Neprilysin er et av flere enzymer involvert i utskillelse av amyloid- β (A β) fra hjernen og cerebrospinalvæsken (CSF). Administrering av Entresto 194 mg sakubitril/206 mg valsartan én gang daglig i to uker hos friske frivillige ble forbundet med økning i CSF A β 1-38 sammenlignet med placebo; det var ingen endringer i konsentrasjonene av CSF A β 1-40 og 1-42. Den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent (se pkt. 5.3).

Klinisk effekt og sikkerhet

Styrkene 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg er i noen publikasjoner referert til som 50, 100 eller 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF var en multinasjonal, randomisert, dobbeltblind studie med 8442 pasienter hvor Entresto ble sammenlignet med enalapril, begge ble gitt til voksne pasienter med kronisk hjertesvikt, NYHA klasse II-IV og redusert ejeksjonsfraksjon (venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon [LVEF] ≤ 40 %, senere endret til ≤ 35 %) i tillegg til annen hjertesviktbehandling. Det primære endepunktet var kombinasjonen av kardiovaskulær (CV) død eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt (HF). Pasienter med SBP < 100 mmHg, alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) og alvorlig nedsatt leverfunksjon ble ekskludert ved screening, og derfor ikke prospektivt undersøkt.

Før deltagelse i studien ble pasientene velbehandlet med standard behandling som inkluderte ACE-hemmere/ARBs (>99 %), betablokkere (94 %), mineralokortikoidantagonister (58 %) og diuretika (82 %). Den mediane oppfølgingsperioden var 27 måneder og pasienter ble behandlet i opptil 4,3 år.

Pasientene skulle avbryte den eksisterende behandlingen med ACE-hemmer eller ARB og gå inn i en sekvensiell enkeltblind run-in-periode hvor de fikk behandling med enalapril 10 mg to ganger daglig, etterfulgt av en enkeltblind behandling med Entresto 100 mg to ganger daglig, økt til 200 mg to ganger daglig (se pkt. 4.8 for seponering i denne perioden). Deretter ble de randomisert til den dobbeltblinde perioden av studien, hvor de fikk enten Entresto 200 mg eller enalapril 10 mg to ganger daglig [Entresto (n=4209); enalapril (n=4233)].

Gjennomsnittlig alder i populasjonen som ble undersøkt var 64 år og 19 % var 75 år eller eldre. Ved randomisering var 70 % av pasientene i NYHA klasse II, 24 % var i klasse III og 0,7 % var i klasse IV. Gjennomsnittlig LVEF var 29 %, og det var 963 (11,4 %) pasienter med baseline LVEF >35 % og ≤ 40 %.

I Entresto-gruppen fikk 76 % av pasientene fremdeles måldosen på 200 mg to ganger daglig ved slutten av studien (gjennomsnittlig daglig dose på 375 mg). I enalapril-gruppen fikk 75 % av pasientene fremdeles måldosen på 10 mg to ganger daglig ved slutten av studien (gjennomsnittlig daglig dose på 18,9 mg).

Entresto var overlegen overfor enalapril, hvor risiko for kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt ble redusert til 21,8 % sammenlignet med 26,5 % for pasienter behandlet med

enalapril. Den absolutte risikoreduksjonen for det kombinerte endepunktet kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt var 4,7 %, 3,1 % alene for kardiovaskulær død, og 2,8 % alene for første sykehusinnleggelse. Den relative risikoreduksjonen var 20 % versus enalapril (se tabell 2). Denne effekten ble observert tidlig og ble opprettholdt gjennom hele studieperioden (se figur 1). Begge komponentene bidro til risikoreduksjon. Plutselig død utgjorde 45 % av de kardiovaskulære dødsfallene og ble redusert med 20 % hos pasienter behandlet med Entresto sammenlignet med pasienter behandlet med enalapril (HR 0,80, p=0,0082). Pumpesvikt utgjorde 26 % av de kardiovaskulære dødsfallene og ble redusert med 21 % hos pasienter behandlet med Entresto sammenlignet med pasienter behandlet med enalapril (HR 0,79, p=0,0338).

Risikoreduksjonen var konsekvent på tvers av subgruppene inkludert: kjønn, alder, rase, geografi, NYHA klasse (II/III), ejeksjonsfraksjon, nyrefunksjon, tidligere diabetes eller hypertensjon, tidligere hjertesviktbehandling, og atrieflimmer.

Entresto forbedret overlevelse med en signifikant reduksjon i total dødelighet på 2,8 % (Entresto, 17 %, enalapril, 19,8 %). Den relative risikoreduksjonen var 16 % sammenlignet med enalapril (se tabell 2).

Tabell 2 Behandlingseffekt for det primært sammensatte endepunktet, dets komponenter og total dødelighet i løpet av en median oppfølging på 27 måneder

	Entresto N=4187 [#] n (%)	Enalapril N=4212 [#] n (%)	Hazard ratio (95 % KI)	Relativ risiko- reduksjon	p-verdi ***
Primært sammensatt endepunkt av CV død og sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Individuelle komponenter av det primære sammensatte endepunktet					
CV død**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Første sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Sekundært endepunkt					
Total dødelighet	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

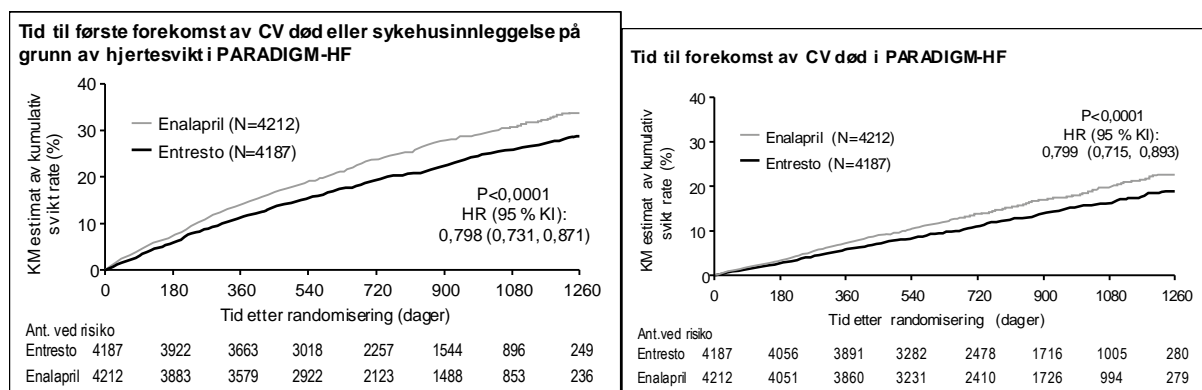
*Det primære endepunktet ble definert som tiden til første hendelse av CV død eller sykehusinnleggelse for HF.

**CV død inkluderer alle pasienter som døde opptil “cut-off”-datoen uavhengig av tidligere sykehusinnleggelse.

***Ensidig p-verdi

Fullstendig analysesett

Figur 1 Kaplan-Meier-kurver for det primært sammensatte endepunktet og komponenten CV død



TITRATION

TITRATION var en 12-ukers studie på sikkerhet og tolerabilitet hos 538 pasienter med kronisk hjertesvikt (NYHA klasse II–IV) og systolisk dysfunksjon (venstre ventrikel ejsjonsfraksjon $\leq 35\%$) som ikke tidligere hadde fått ACE-hemmer eller ARB-behandling eller som stod på varierende doser av ACE-hemmere eller ARBer før studiestart. Patientene fikk en startdose med Entresto på 50 mg to ganger daglig og ble opptitrert til 100 mg to ganger daglig, deretter til måldosen på 200 mg to ganger daglig, med enten et 3-ukers eller et 6-ukers regime.

Flere pasienter som ikke tidligere hadde fått ACE-hemmer eller ARB-behandling eller som fikk lavdosebehandling (tilsvarende < 10 mg enalapril/dag) var i stand til å oppnå og vedlikeholde Entresto 200 mg ved opptitrering over 6 uker (84,8 %) versus 3 uker (73,6 %). Totalt oppnådde og vedlikeholdt 76 % av pasientene måldosen med Entresto 200 mg to ganger daglig uten avbrytelse eller nedtitrering av dosen over 12 uker.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Entresto i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av hjertesvikt (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Valsartan som finnes i Entresto er mer biotilgjengelig enn valsartan i andre markedsførte tablettformuleringer; 26 mg, 51 mg, og 103 mg av valsartan i Entresto tilsvarer henholdsvis 40 mg, 80 mg og 160 mg valsartan i andre markedsførte tablettformuleringer.

Absorpsjon

Etter oral administrering omdannes Entresto til valsartan og prodruget sakubitril. Sakubitril metaboliseres videre til den aktive metabolitten LBQ657. Topp plasmakonsentrasjoner oppnås etter henholdsvis 2 timer, 1 time og 2 timer. Den absolutte orale biotilgjengeligheten til sakubitril og valsartan er estimert til å være mer enn henholdsvis 60 % og 23 %.

Etter dosering av Entresto to ganger daglig, nås steady-state-nivåer av sakubitril, LBQ657 og valsartan på tre dager. Sakubitril og valsartan akkumuleres ikke signifikant ved steady-state, mens LBQ657 akkumulerer 1,6 ganger. Administrering sammen med mat har ingen klinisk signifikant påvirkning på den systemiske eksponeringen av sakubitril, LBQ657 og valsartan. Entresto kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Sakubitril, LBQ657 og valsartan bindes i høy grad til plasmaproteiner (94-97 %). Basert på sammenligningen av plasma og CSF-eksponering krysser LBQ657 blod-hjerne-barrieren i begrenset grad (0,28 %). Tilsynelatende gjennomsnittlig distribusjonsvolum av valsartan og sakubitril er henholdsvis 75 liter til 103 liter.

Biotransformasjon

Sakubitril omdannes raskt til LBQ657 av karboksylesteraaser 1b og 1c; LBQ657 metaboliseres ikke videre i signifikant grad. Valsartan metaboliseres minimalt, kun ca. 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksylmetabolitt av valsartan har blitt identifisert i plasma ved lave konsentrasjoner (<10 %).

Siden CYP450-enzym-mediert metabolisme av sakubitril og valsartan er minimal, forventes det ikke at samtidig administrering med legemidler som påvirker CYP450-enzymes påvirker farmakokinetikken.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon, utskilles 52-68 % av sakubitril (primært som LBQ657) og ~13 % av valsartan og dens metabolitter i urinen; 37-48 % av sakubitril (primært som LBQ657) og 86 % av valsartan og dens metabolitter utskilles i feces.

Sakubitril, LBQ657 og valsartan elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid ($T_{1/2}$) på henholdsvis ca. 1,43 timer, 11,48 timer, og 9,90 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til sakubitril, LBQ657 og valsartan var tilnærmet lineært over et Entresto doseringsintervall fra 24 mg sakubitril/26 mg valsartan til 97 mg sakubitril/103 mg valsartan.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Eksponering av LBQ657 og valsartan er økt med henholdsvis 42 % og 30 % hos personer over 65 år, sammenlignet med hos yngre personer.

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble observert en korrelasjon mellom nyrefunksjon og systemisk eksponering for LBQ657 hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Eksponeringen for LBQ657 hos pasienter med moderat ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) var 1,4 ganger og 2,2 ganger høyere sammenlignet med pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), den største gruppen av pasienter inkludert i PARADIGM-HF). Eksponering for valsartan var lik hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Ingen studier har blitt utført hos pasienter som gjennomgår dialyse. LBQ657 og valsartan bindes imidlertid i høy grad til plasmaproteiner og det er derfor usannsynlig at de fjernes effektivt ved dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon økte eksponeringen av sakubitril med 1,5- og 3,4 ganger, LBQ657 ble økt med 1,5- og 1,9 ganger, og valsartan økte med henholdsvis 1,2 ganger og 2,1 ganger, sammenlignet med matchende friske frivillige. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, økte imidlertid eksponeringene av frie konsentrasjoner av LBQ657 med henholdsvis 1,47 og 3,08 ganger, og eksponeringen av frie konsentrasjoner av valsartan økte med henholdsvis 1,09 ganger og 2,20 ganger, sammenlignet med matchende friske frivillige. Entresto har ikke blitt

undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kjønn

Farmakokinetikken til Entresto (sakubitril, LBQ657 og valsartan) er lik hos menn og kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data (inkludert studier med sakubitril og valsartan komponenter og/eller Entresto) indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og fertilitet.

Fertilitet, reproduksjon og utvikling

Entresto-behandling under organdannelsen førte til økt embryoføtal dødelighet hos rotter ved doser ≥ 49 mg sakubitril/51 mg valsartan/kg/dag ($\leq 0,72$ ganger maksimalt anbefalt dose hos mennesker [MRHD] vurdert utifra AUC) og kaniner ved doser $\geq 4,9$ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag (2- og 0,03 ganger MRHD vurdert utifra AUC for henholdsvis valsartan og LBQ657). Basert på en lav forekomst av føtalt hydrocephalus, som er forbundet med maternale toksiske doser og som ble observert hos kaniner ved Entrestodoser på $\geq 4,9$ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag, er det teratogent. Kardiovaskulære misdannelser (hovedsakelig kardiomegali) ble observert hos kaninforeldre ved ikke-toksiske doser hos morddyret (1,46 mg sakubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag). En mild økning i to fosterskjelettendringer (misdannet sternebra, sternebra bipartite ossification) ble observert hos kaniner ved en Entrestodose på 4,9 mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. De uheldige embryoføtale effektene av Entresto er relatert til angiotensinreseptorantagonist-aktiviteten (se pkt. 4.6).

Behandling med sakubitril under organogenesen resulterte i embryoføtal letalitet og embryoføtal toksisitet (reduisert fostervekt og skjelettmisdannelser) hos kaniner ved doser forbundet med maternal toksisitet (500 mg/kg/dag, 5,7 ganger MRHD på grunnlag av LBQ657 AUC). En svak forsinkelse i generalisert ossifikasjon ble observert ved doser på > 50 mg/kg/dag. Dette funnet er ikke ansett som skadelig. Det ble ikke observert tegn på embryoføtal toksisitet eller teratogenisitet hos rotter behandlet med sakubitril. Det embryoføtale nivået for ingen observerte skadelige effekter (NOAEL) for sakubitril var minst 750 mg/kg/dag hos rotter og 200 mg/kg/dag hos kaniner (2,2 ganger MRHD på grunnlag av LBQ657 AUC).

Pre- og postnatale utviklingsstudier hos rotter utført med sakubitril ved høye doser opptil 750 mg/kg/dag (2,2 ganger MRHD vurdert utifra AUC) og valsartan ved doser opptil 600 mg/kg/dag (0,86 ganger MRHD vurdert utifra AUC) antyder at behandling med Entresto under organdannelse, drektighet og diegiving kan påvirke ungenes utvikling og overlevelse.

Andre prekliniske funn

Entresto

Effektene av Entresto på amyloid- β konsentrasjoner i CSF og hjernevev ble undersøkt hos unge (2-4 år gamle) cynomolgusaper behandlet med Entresto (24 mg sakubitril/26 mg valsartan/kg/dag) i to uker. I denne studien ble CSF A β -clearance hos cynomolgusaper redusert, økende nivåer av CSF A β 1-40, 1-42 og 1-38; det var ingen tilsvarende økning i A β -nivåer i hjernen. Økninger i CSF A β 1-40 og 1-42 ble ikke observert i en to-ukers studie hos friske frivillige mennesker (se pkt. 5.1). I tillegg var det ingen bevis for tilstedeværelse av amyloidplakk i hjernen hos cynomolgusaper som ble behandlet med Entresto 146 mg sakubitril/154 mg valsartan/kg/dag i 39 uker i en toksikologisk studie. Amyloidinnholdet ble imidlertid ikke målt kvantitativt i denne studien.

Sakubitril

Det var en reduksjon i utvikling av aldersrelatert benmasse og benforlengelse hos unge rotter behandlet med sakubitril (postnatale dager 7-70). En studie med voksne rotter viste kun en minimal forbigående hemmende effekt på bentetthet, men ikke på noen andre parametere som er relevante for benvekst, hvilket, under normale forhold, ikke antyder noen relevant effekt av sakubitril på ben hos

voksne pasientgrupper. En lett forbigående forstyrrelse av sakubitril i tidlig fase av bruddheling hos voksne kan imidlertid ikke utelukkes.

Valsartan

Så lave doser som 1 mg/kg/dag valsartan hos unge behandlede rotter (postnatale dager 7-70), produserte vedvarende irreversible nyreforandringer som bestod av tubulær nefropati (noen ganger ledsaget av tubulær epitel nekrose) og utvidelse av bekken. Disse nyreforandringene representerer en forventet forsterket farmakologisk effekt av ACE-hemmere og angiotensin II type 1-blokkere; slike effekter ble observert hvis rottene ble behandlet i løpet av de første 13 dagene etter fødsel. Denne perioden sammenfaller med 36 uker av svangerskapet hos mennesker, som til tider kan forlenges til 44 uker etter befruktning hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert
Krysspovidon, type A
Magnesiumstearat
Talkum
Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa s)
Titandioksid (E171)
Makrogol 4000
Talkum
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, svart (E172)

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa s)
Titandioksid (E171)
Makrogol 4000
Talkum
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, gult (E172)

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa s)
Titandioksid (E171)
Makrogol 4000
Talkum
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Aluminium blistere. En blister inneholder enten 10 eller 14 filmdrasjerte tabletter.

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelse: 14, 20, 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter og multipakninger som inneholder 196 (7x28) filmdrasjerte tabletter.

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelse: 14, 20, 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter og multipakninger som inneholder 168 (3x56) eller 196 (7x28) filmdrasjerte tabletter.

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelse: 14, 20, 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter og multipakninger som inneholder 168 (3x56) eller 196 (7x28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/15/1058/005-007

EU/1/15/1058/014-016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

19. november 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Betingelser for markedsføringstillatelsen	Frist																																				
Innehaveren av markedsføringstillatelsen må sørge for at produsentprosessene av legemiddelstoffene som brukes for legemiddelproduktene deres gjennomgås for potensiell risiko for dannelse av N-nitrosaminer og endres etter behov for å minimere nitrosaminkontaminering så mye som mulig.	Innen 2 år etter Kommisjonsvedtak																																				
For alle N-nitrosaminer må innehaveren av markedsføringstillatelsen sikre at en kontrollstrategi er på plass i legemiddelstoffpartier som brukes for deres legemiddelprodukter.	På tidspunktet for Kommisjonsvedtak																																				
For N-Nitrosodimethylamin (NDMA) og N-Nitrosodiethylamine (NDEA), må innehaveren av markedsføringstillatelsen introdusere følgende spesifikasjoner for legemiddelstoffet: 1) Grenser for NDMA og NDEA skissert nedenfor bør implementeres for en overgangsperiode på 2 år:	På tidspunktet for Kommisjonsvedtak																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Legemiddelstoff*</th> <th>Maks. daglig dose (mg)</th> <th>NDEA Grense i ng/dag</th> <th>NDEA Grense i ppm i API</th> <th>NDMA Grense i ng/dag</th> <th>NDMA Grense i ppm i API</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table>	Legemiddelstoff*	Maks. daglig dose (mg)	NDEA Grense i ng/dag	NDEA Grense i ppm i API	NDMA Grense i ng/dag	NDMA Grense i ppm i API	Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	
Legemiddelstoff*	Maks. daglig dose (mg)	NDEA Grense i ng/dag	NDEA Grense i ppm i API	NDMA Grense i ng/dag	NDMA Grense i ppm i API																																
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																
* Disse grensene gjelder ikke for partier hvor mer enn en av de ovennevnte N-nitrosaminene har blitt identifisert samtidig; slike partier bør avvises.																																					
2) Etter overgangsperioden på 2 år, bør en grense for NDMA og NDEA på maksimum 0,03 ppm implementeres.	Innen 2 år etter Kommisjonsvedtak																																				

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 24 mg/26 mg tablett inneholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril valsartan natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/001	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/008	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/009	20 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/010	56 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Entresto 24 mg/26 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 24 mg/26 mg tablett inneholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril valsartan natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/017 196 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 24 mg/26 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**DELPÅKNING AV MULTIPÅKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 24 mg/26 mg tablett inneholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril valsartan natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/017 196 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 24 mg/26 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 24 mg/26 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/002	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/003	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/011	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/012	20 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Entresto 49 mg/51 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/004	168 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/013	196 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 49 mg/51 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**DELPÅKNING AV MULTIPÅKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter. Del av multipåknning. Skal ikke selges separat.

56 filmdrasjerte tabletter. Del av multipåknning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les påkningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpåknningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/004	168 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/013	196 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 49 mg/51 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 49 mg/51 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/005	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/006	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/014	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/015	20 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Entresto 97 mg/103 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/007	168 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/016	196 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 97 mg/103 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**DELPÅKNING AV MULTIPÅKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

56 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/007	168 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1058/016	196 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 97 mg/103 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 97 mg/103 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter
Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter
Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter
Sakubitril (sacubitril)/valsartan

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Entresto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Entresto
3. Hvordan du bruker Entresto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Entresto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Entresto er og hva det brukes mot

Entresto er et legemiddel som kalles en angiotensinreseptor neprilysin-hemmer. Entresto spaltes til to aktive virkestoffer, sakubitril og valsartan.

Entresto brukes til behandling av en type kronisk hjertesvikt hos voksne.

Denne typen hjertesvikt oppstår når hjertet er svakt og ikke kan pumpe nok blod til lungene og resten av kroppen. De vanligste symptomene på hjertesvikt er andpustenhet, utmattelse, tretthet og hevelse i ankler.

2. Hva du må vite før du bruker Entresto

Bruk ikke Entresto:

- dersom du er allergisk overfor sakubitril, valsartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen din før du tar Entresto dersom du tror du kan være allergisk overfor noen av innholdsstoffene i dette legemidlet.
- dersom du tar en annen type legemiddel som kalles en angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmer (for eksempel enalapril, lisinopril eller ramipril). ACE-hemmere brukes til behandling av høyt blodtrykk eller hjertesvikt. Dersom du har brukt en ACE-hemmer må du vente i 36 timer etter at siste dose med ACE-hemmer er tatt før du starter med Entresto (se “Andre legemidler og Entresto”).
- dersom du eller noen i familien din noen gang har hatt en reaksjon som kalles angioødem (hevelse i ansiktet, lepper, tunge og/eller hals, pustevansker) når du har tatt en ACE-hemmer eller en angiotensinreseptorblokker (ARB) (slik som valsartan, telmisartan eller irbesartan).

- dersom du har sukkersyke eller nedsatt nyrefunksjon og du blir behandlet med et blodtrykkssenkende legemiddel som inneholder aliskiren (se “Andre legemidler og Entresto”).
- dersom du har en alvorlig leversykdom.
- dersom du er gravid og mer enn tre måneder på vei (det er også best å unngå dette legemidlet tidlig i graviditeten, se “Graviditet og amming”).

Dersom noe av det overnevnte gjelder deg må du ikke ta Entresto før du har snakket med legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Entresto

- dersom du blir behandlet med en angiotensinreseptorblokker eller aliskiren (se “Bruk ikke Entresto”).
- dersom du noen gang har hatt angioødem (se “Bruk ikke Entresto” og avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”).
- dersom du har lavt blodtrykk eller tar andre legemidler som senker blodtrykket ditt (for eksempel et vandrivende middel) eller gjennomgår oppkast eller diaré, spesielt dersom du er 65 år eller eldre, eller dersom du har nyresykdom og lavt blodtrykk.
- dersom du har alvorlig nyresykdom.
- dersom du lider av dehydrering
- dersom du har en forsnevret nyrearterie.
- dersom du har leversykdom.

Under behandling med Entresto kan legen din kontrollere mengden av kalium i blodet ditt ved regelmessige intervaller.

Dersom noe av det overnevnte gjelder deg må du snakke med lege, apotek eller sykepleier før du tar Entresto.

Barn og ungdom

Dette legemidlet bør ikke brukes hos barn (under 18 år). Dette er fordi det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Entresto

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan være nødvendig å endre dosen, ta andre forholdsregler, eller til å med stoppe å ta et av legemidlene. Dette er spesielt viktig for følgende legemidler:

- ACE-hemmere. Ikke ta Entresto sammen med ACE-hemmere. Dersom du har tatt en ACE-hemmer skal du vente i 36 timer etter at du har tatt siste dose med ACE-hemmer før du begynner å bruke Entresto (se “Bruk ikke Entresto”). Dersom du slutter å ta Entresto, skal du vente i 36 timer etter at du har tatt siste dose med Entresto før du begynner å bruke en ACE-hemmer.
- andre legemidler som brukes til å behandle hjertesvikt eller senker blodtrykket, slik som angiotensinreseptorblokkere eller aliskiren (se “Bruk ikke Entresto”).
- noen legemidler kjent som statiner som brukes til å redusere høyt kolesterol (for eksempel atorvastatin).
- sildenafil, et legemiddel som brukes til å behandle impotens eller for høyt blodtrykk i lungene.
- legemidler som øker mengden av kalium i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.
- smertestillende legemidler av typen som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller selektive cyklooksygenase-2 (Cox-2)-hemmere. Dersom du tar et av disse, kan legen din ønske å kontrollere nyrefunksjonen din når du starter eller ved justering av behandlingen (se “Advarsler og forsiktighetsregler”).
- litium, et legemiddel som brukes til å behandle visse typer psykiatrisk sykdom.
- furosemid, et legemiddel av typen kjent som diuretika, som brukes for å øke din urinproduksjon.
- nitroglycerin, et legemiddel som brukes til å behandle angina.

- visse typer antibiotika (rifamycingruppen), ciklosporin (brukes til å forhindre avstøtning av transplanterte organer) eller antivirale legemidler slik som ritonavir (brukes til å behandle HIV/AIDS).
- metformin, et legemiddel som brukes til å behandle diabetes.

Dersom noe av det overnevnte gjelder deg må du snakke med lege eller apotek før du tar Entresto.

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere legen din dersom du tror du kan være gravid (eller kan bli) gravid. Legen din vil vanligvis anbefale at du stopper å ta dette legemidlet før du blir gravid eller så snart som du vet at du er gravid, og vil råde deg til å ta et annet legemiddel istedenfor Entresto. Dette legemidlet er ikke anbefalt tidlig i graviditeten, og må ikke tas når du er mer enn tre måneder på vei, da det kan medføre alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

Amming

Entresto er ikke anbefalt hos mødre som ammer. Snakk med legen din dersom du ammer eller skal starte å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Sørg for at du vet hvordan Entresto påvirker deg før du fører et kjøretøy, bruker verktøy eller betjener maskiner, eller utfører andre aktiviteter som krever konsentrasjon. Dersom du føler deg svimmel eller trett mens du tar dette legemidlet må du ikke føre et kjøretøy, sykle eller bruke noen form for verktøy eller maskiner.

3. Hvordan du bruker Entresto

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du vil vanligvis starte med å ta 24 mg/26 mg eller 49 mg/51 mg to ganger daglig (én tablett om morgenen og én tablett om kvelden). Legen din vil bestemme nøyaktig startdose basert på hvilke legemidler du har tatt tidligere. Legen din vil deretter justere dosen avhengig av hvordan du responderer på behandlingen inntil den beste dosen for deg er funnet.

Den vanlige anbefalte måldosen er 97 mg/103 mg to ganger daglig (én tablett om morgenen og én tablett om kvelden).

Pasienter som tar Entresto kan utvikle lavt blodtrykk (svimmelhet, ørhet), høyt nivå av kalium i blodet (som vil oppdages ved at legen din tar en blodprøve) eller redusert nyrefunksjon. Dersom dette skjer kan legen din redusere dosen av noen av de andre legemidlene du tar, midlertidig reduser dosen din med Entresto, eller fullstendig avbryte Entresto-behandlingen din.

Svelg tablettene med et glass vann. Du kan ta Entresto med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Entresto

Dersom du ved et uhell har tatt for mange Entresto-tabletter, eller dersom noen andre har tatt tablettene dine må du kontakte lege umiddelbart. Hvis du blir veldig svimmel og/eller besvimer må du fortelle dette til legen din så raskt som mulig og legge deg ned.

Dersom du har glemt å ta Entresto

Det anbefales at du tar legemidlet ditt til samme tid hver dag. Dersom du imidlertid glemmer én dose skal du kun ta den neste dosen som planlagt. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandlingen med Entresto

Dersom du avbryter behandling med Entresto kan tilstanden din forverres. Ikke slutt å ta legemidlet ditt med mindre legen din forteller deg det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige.

- Slutt å ta Entresto og søk legehjelp umiddelbart dersom du opplever hevelse i ansiktet, lepper, tunge og/eller hals, som kan føre til puste- og svelgevansker. Dette kan være tegn på angioødem (en mindre vanlig bivirkning som kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

Andre mulige bivirkninger:

Dersom noen av bivirkningene listet opp under blir alvorlige skal du informere lege eller apotek.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- lavt blodtrykk (svimmelhet, ørhet)
- høyt nivå av kalium i blodet (påvist i blodprøve)
- nedsatt nyrefunksjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- hoste
- svimmelhet
- diaré
- lavt nivå av røde blodceller (påvist i blodprøve)
- tretthet
- (akutt) nyresvikt (alvorlig nyresykdom)
- lavt nivå av kalium i blodet (påvist i blodprøve)
- hodepine
- besvimelse
- svakhet
- sykdomsfølelse (kvalme)
- lavt blodtrykk (svimmelhet, ørhet) ved skifte fra sittende eller liggende til stående posisjon
- gastritt (magesmerte, kvalme)
- følelse av at alt snurrer rundt
- lavt nivå av sukker i blodet (påvist i blodprøver)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- allergisk reaksjon med utslett og kløe
- svimmelhet ved skifte fra sittende til stående posisjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Entresto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blister etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Ikke bruk en Entresto-pakning som er skadet eller viser tegn på at har vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Entresto

- Virkestoffer er sakubitril og valsartan.
 - Hver 24 mg/26 mg filmdrasjerte tablett inneholder 24,3 mg sakubitril og 25,7 mg valsartan (som sakubitril valsartan natriumsaltkompleks).
 - Hver 49 mg/51 mg filmdrasjerte tablett inneholder 48,6 mg sakubitril og 51,4 mg valsartan (som sakubitril valsartan natriumsaltkompleks).
 - Hver 97 mg/103 mg filmdrasjerte tablett inneholder 97,2 mg sakubitril og 102,8 mg valsartan (som sakubitril valsartan natriumsaltkompleks).
- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er mikrokrystallinsk cellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, krysspovidon, magnesiumstearat, talkum og silika, kolloidal vannfri.
- Drasjeringen for tablettene på 24 mg/26 mg og 97 mg/103 mg inneholder hypromellose, titandioksid (E171), Makrogol 4000, talkum, rødt jernoksid (E172) og svart jernoksid (E172).
- Drasjeringen for tablettene på 49 mg/51 mg inneholder hypromellose, titandioksid (E171), Makrogol 4000, talkum, rødt jernoksid (E172) og gult jernoksid (E172).

Hvordan Entresto ser ut og innholdet i pakningen

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter er fiolethvite ovale tabletter med "NVR" på den ene siden og "LZ" på den andre siden. Tablettens størrelse er omtrent 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter er lysegule ovale tabletter med "NVR" på den ene siden og "L1" på den andre siden. Tablettens størrelse er omtrent 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter er lyserosa ovale tabletter med "NVR" på den ene siden og "L11" på den andre siden. Tablettens størrelse er omtrent 15,1 mm x 6,0 mm.

Tablettene leveres i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger med 14, 20, 28 eller 56 tabletter og som multipakninger med 196 tabletter (7 pakninger med 28 tabletter). Tablettene 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg leveres også som multipakninger med 168 tabletter (3 pakninger med 56 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>