

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Entresto 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 24,3 mg sakubitril och 25,7 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

Entresto 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 48,6 mg sakubitril och 51,4 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

Entresto 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 97,2 mg sakubitril och 102,8 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Entresto 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

Lila-vit, oval bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och utan skåra, präglad med "NVR" på den ena sidan och "LZ" på den andra. Ungefärlig tablettstorlek är 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

Ljusedgul, oval bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och utan skåra, präglad med "NVR" på den ena sidan och "L1" på den andra. Ungefärlig tablettstorlek är 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

Ljusrosa, oval bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och utan skåra, präglad med "NVR" på den ena sidan och "L11" på den andra. Ungefärlig tablettstorlek är 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos av Entresto är en tablett 49 mg/51 mg två gånger dagligen, utom i de situationer som beskrivs nedan. Dosen bör fördubblas varannan till var fjärde vecka till måldosen en tablett 97 mg/103 mg två gånger dagligen, beroende på vad som tolereras av patienten (se avsnitt 5.1).

Om patienten har tolerabilitetsproblem (systoliskt blodtryck SBP ≤ 95 mmHg, symtomatisk hypotension, hyperkalemi, njurdysfunktion), rekommenderas förändring av den samtidiga läkemedelsbehandlingen, tillfällig nedtitrering eller utsättning av Entresto (se avsnitt 4.4).

I studien PARADIGM-HF gavs Entresto samtidigt med andra hjärtsviktsbehandlingar, i stället för en ACE-hämmare eller andra angiotensin II-receptorblockerare (ARB) (se avsnitt 5.1). Erfarenheterna av behandling av patienter som inte redan tar en ACE-hämmare eller ARB eller tar låga doser av dessa läkemedel är begränsade, varför en startdos på 24 mg/26 mg två gånger dagligen och långsam dostitrering (en fördubbling var tredje till fjärde vecka) rekommenderas när Entresto används till dessa patienter (se "Titration" i avsnitt 5.1).

Behandlingen ska inte påbörjas hos patienter med serumkalium $>5,4$ mmol/l eller med SBP <100 mmHg (se avsnitt 4.4). En startdos på 24 mg/26 mg två gånger dagligen bör övervägas för patienter med SBP ≥ 100 till 110 mmHg.

Entresto ska inte ges samtidigt med en ACE-hämmare eller ARB. På grund av risken för angioödem vid användning samtidigt med en ACE-hämmare får behandling inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter att ACE-hämmarbehandlingen avbrutits (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Valsartan som ingår i Entresto är mer biotillgängligt än valsartan i andra marknadsförda tablettberedningar (se avsnitt 5.2).

Om en dos glöms ska patienten ta nästa dos vid den schemalagda tidpunkten. Delning eller krossning av tablettorna rekommenderas inte.

Särskilda populationer

Äldre

Dosen ska anpassas efter den äldre patientens njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt (uppskattad glomerulär filtreringshastighet [eGFR] 60–90 ml/min/1,73 m²) njurfunktionsnedsättning. En startdos på 24 mg/26 mg två gånger dagligen bör övervägas hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²). Eftersom det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet vad gäller patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 5.1) bör Entresto användas med försiktighet och en startdos om 24 mg/26 mg två gånger dagligen rekommenderas. Det finns ingen erfarenhet från patienter med terminal njursjukdom och användning av Entresto rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs när Entresto ges till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). Det finns begränsad klinisk erfarenhet av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) eller med ASAT-/ALAT-värden som överstiger den övre gränsen för normalvärdet med mer än det dubbla. Entresto bör användas med försiktighet hos dessa patienter och rekommenderad startdos är 24 mg/26 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Entresto är kontraindicerat för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller kolestas (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Entresto hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Entresto kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletterna måste sväljas med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Användning samtidigt med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.5). Entresto får inte administreras förrän tidigast 36 timmar efter avbruten behandling med ACE-hämmare.
- Tidigare konstaterat angioödem relaterat till behandling med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.4).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem (se avsnitt 4.4).
- Användning samtidigt med aliskireninnehållande läkemedel hos patienter med diabetes mellitus eller patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Allvarligt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas (se avsnitt 4.2).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

- Sakubitril/valsartan i kombination med en ACE-hämmare är kontraindicerat på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan får inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av en ACE-hämmare. Om behandlingen med sakubitril/valsartan avbryts får ACE-hämmare inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen Sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).
- Sakubitril/valsartan i kombination med direkta reninhämmare som aliskiren rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Sakubitril/valsartan i kombination med aliskireninnehållande läkemedel är kontraindicerat till patienter med diabetes mellitus eller patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3 och 4.5).
- Entresto innehåller valsartan och ska därför inte administreras samtidigt med ett annat ARB-innehållande läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Hypotension

Behandlingen ska inte initieras om inte SBP är ≥ 100 mmHg. Patienter med SBP <100 mmHg har inte studerats (se avsnitt 5.1). Fall av symtomatisk hypotension har rapporterats hos patienter som behandlats med sakubitril/valsartan i kliniska studier (se avsnitt 4.8), i synnerhet hos patienter ≥ 65 år, patienter med njursjukdom och patienter med lågt SBP (<112 mmHg). När behandlingen sätts in och under dositering med sakubitril/valsartan ska blodtrycket kontrolleras med jämna intervall. Om hypotension utvecklas rekommenderas tillfällig nedtitring eller utsättning av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.2). Dosjustering av diuretika, samtida blodtryckssänkande medel och behandling av andra orsaker till hypotension (t.ex. hypovolemi) ska övervägas. Sannolikheten för symtomatisk hypotension är större vid hypovolemi orsakad t.ex. av diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Natriumbrist och/eller hypovolemi ska korrigeras innan behandlingen med sakubitril/valsartan inleds. Dock måste denna korrigerande åtgärd nogt avvägas mot risken för hypervolemi.

Nedsatt njurfunktion

Bedömningen av patienter med hjärtsvikt ska alltid innefatta en undersökning av njurfunktionen. Patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion löper högre risk för hypotension (se avsnitt 4.2). Det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet vad gäller patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (uppskattad GFR <30 ml/min/1,73 m²), och dessa patienter kan löpa högre risk för hypotension (se avsnitt 4.2). Erfarenhet saknas från patienter med terminal njursjukdom och användning av sakubitril/valsartan rekommenderas inte.

Försämrad njurfunktion

Användning av sakubitril/valsartan kan ha samband med nedsatt njurfunktion. Risken kan vara ytterligare förhöjd vid dehydrering eller samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) (se avsnitt 4.5). Nedtitrering ska övervägas för patienter som utvecklar en kliniskt signifikant försämrad njurfunktion.

Hyperkalemi

Behandling ska inte påbörjas om serumkalium är >5,4 mmol/l. Användning av sakubitril/valsartan kan ha samband med ökad risk för hyperkalemi, men kan även leda till hypokalemi (se avsnitt 4.8). Monitorering av serumkalium rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer som njurfunktionsnedsättning, diabetes mellitus eller hypoaldosteronism eller står på diet med högt kaliumintag eller tar mineralkortikoidantagonister (se avsnitt 4.2). Om patienten får en kliniskt signifikant hyperkalemi rekommenderas förändring av samtidig läkemedelsbehandling alternativt tillfällig nedtitrering eller utsättning. Om serumkalium är >5,4 mmol/l ska utsättning övervägas.

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan. Om angioödem utvecklas ska sakubitril/valsartan omedelbart sättas ut och lämplig behandling och övervakning sättas in tills tecken och symtom helt och varaktigt har gått tillbaka. Det får inte administreras på nytt. Vid bekräftat angioödem där svullnaden varit begränsad till ansikte och läppar, har tillståndet vanligen gått tillbaka utan behandling, även om antihistaminer har använts för att lindra symtomen.

Angioödem associerat med laryngealt ödem kan vara dödligt. Om tunga, glottis eller larynx är involverad med risk för luftvägsobstruktion ska lämplig behandling snabbt sättas in, t.ex. adrenalinlösning 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) och/eller åtgärder för att säkra öppna luftvägar.

Patienter med angioödem i anamnesen har inte deltagit i några studier. Eftersom dessa patienter kan löpa högre risk att drabbas av angioödem rekommenderas försiktighet vid behandling med sakubitril/valsartan. Sakubitril/valsartan är kontraindicerat för patienter med angioödem i anamnesen i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare eller ARB eller med ärftligt eller idiopatiskt angioödem (se avsnitt 4.3).

Svarta patienter har en ökad tendens att utveckla angioödem (se avsnitt 4.8).

Patienter med njurartärstenos

Sakubitril/valsartan kan öka blodurea- och serumkreatininvärdena hos patienter med bilateral eller unilateral njurartärstenos. Försiktighet krävs vid behandling av patienter med njurartärstenos och monitorering av njurfunktionen rekommenderas.

Patienter med NYHA-funktionsklass IV

Försiktighet ska iakttas när sakubitril/valsartan sätts in till patienter med NYHA-funktionsklass IV på grund av den begränsade kliniska erfarenheten av behandling i denna population.

B-typ natriuretisk peptid (BNP)

BNP är inte en lämplig biomarkör för hjärtsvikt hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan eftersom den är ett neprilysinsubstrat (se avsnitt 5.1).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) eller med ASAT-/ALAT-värden som överstiger den övre gränsen för normalvärdet med mer än det dubbla. Hos dessa patienter kan exponeringen ökas och säkerheten är inte fastställd. Försiktighet rekommenderas därför när det används på dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Sakubitril/valsartan är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller gallstas (Child Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Psykiska störningar

Psykiatriska symtom av psykotisk karaktär, såsom hallucinationer, paranoia och sömnstörningar har associerats med användning av sakubitril/valsartan. Om en patient upplever sådana symtom ska utsättning av behandling med sakubitril/valsartan övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som leder till en kontraindikation

ACE-hämmare

Samtidig användning av sakubitril/valsartan och ACE-hämmare är kontraindicerad, eftersom den samtidiga hämningen av neprilysin (NEP) och ACE kan öka risken för angioödem.

Behandling med sakubitril/valsartan får inte inledas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av en ACE-hämmare. Behandling med ACE-hämmare får inte inledas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Aliskiren

Samtidig användning av sakubitril/valsartan och aliskireninnehållande läkemedel är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus och patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3). sakubitril/valsartan i kombination med direkta reninhämmare som aliskiren rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Kombination av sakubitril/valsartan med aliskiren kan vara förenad med en högre frekvens av biverkningar såsom hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Interaktioner som leder till att samtidig användning inte rekommenderas

Sakubitril/valsartan innehåller valsartan och ska därför inte administreras samtidigt med ett annat ARB-innehållande läkemedel (se avsnitt 4.4).

Interaktioner som kräver försiktighet

OATP1B1- och OATP1B3-substrat, t.ex. statiner

In vitro-data visar att sakubitril hämmar transportproteinerna OATP1B1 och OATP1B3. Entresto kan därför öka den systemiska exponeringen för sådana OATP1B1- och OATP1B3-substrat som statiner. Samtidig administrering av sakubitril/valsartan ökade C_{max} för atorvastatin och dess metaboliter med upp till 2 gånger och AUC med upp till 1,3 gånger. Försiktighet ska iaktas när sakubitril/valsartan administreras samtidigt med statiner. Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion observerades när simvastatin och Entresto administrerades samtidigt.

PDE5-hämmare inklusive sildenafil

Tillägg av en enkeldos sildenafil till sakubitri/valsartan vid steady-state hos patienter med hypertoni hade samband med signifikant kraftigare blodtryckssänkning än vid administrering av enbart sakubitri/valsartan. Försiktighet ska därför iaktas när sildenafil eller andra PDE5-hämmare sätts in hos patienter som behandlas med sakubitri/valsartan.

Kalium

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika (triamteren, amilorid), mineralkortikoidantagonister (t.ex. spironolakton, eplerenon), kaliumtillskott, kaliuminnehållande saltsubstitut eller andra ämnen (t.ex. heparin) kan leda till höjda nivåer av serumkalium och serumkreatinin. Monitorering av serumkalium rekommenderas därför om sakubitri/valsartan administreras samtidigt med dessa substanser (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), däribland selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare)

Hos äldre patienter, patienter med hypovolemi (inklusive patienter som behandlas med diuretika) eller patienter med nedsatt njurfunktion, kan samtidig användning av sakubitri/valsartan och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas därför vid insättning eller förändring av behandling med sakubitri/valsartan till patienter som samtidigt använder NSAID (se avsnitt 4.4).

Litium

Reversibla ökning av litiumkoncentrationerna i serum samt toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister inklusive sakubitri/valsartan. Denna kombination rekommenderas därför inte. Om det visar sig nödvändigt att använda kombinationen rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåer i serum. Om även ett diuretikum används kan risken för litiumtoxicitet öka ytterligare.

Furosemid

Samtidig administrering av sakubitri/valsartan och furosemid hade ingen effekt på sakubitri/valsartans farmakokinetik men sänkte C_{max} och AUC för furosemid med 50 % respektive 28 %. Inga relevanta förändringar av urinvolymen observerades, men utsöndringen av natrium via urinen var nedsatt 4 timmar och 24 timmar efter samtidig administrering. Den genomsnittliga dagliga dosen furosemid var oförändrad från baslinjen till slutet av PARADIGM-HF-studien hos patienter som behandlades med sakubitri/valsartan.

Nitrater t.ex. nitroglycerin

Inga läkemedelsinteraktioner mellan sakubitri/valsartan och intravenöst nitroglycerin observerades i form av blodtryckssänkning. Samtidig administrering av nitroglycerin och sakubitri/valsartan ledde till en behandlingsskillnad på 5 slag per minut i hjärtfrekvens jämfört med då enbart nitroglycerin administrerades. En liknande effekt på hjärtfrekvensen kan uppstå när sakubitri/valsartan ges samtidigt med sublinguala, orala eller transdermala nitrater. I allmänhet krävs ingen dosjustering.

OATP- och MRP2-transportproteiner

Den aktiva metaboliten av sakubitri (LBQ657) och valsartan är substrat för OATP1B1, OATP1B3, OAT1 och OAT3. Valsartan är även substrat för MRP2. Samtidig administrering av sakubitri/valsartan och hämmare av OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (t.ex. rifampicin, ciklosporin), OAT1 (t.ex. tenofovir, cidofovir) eller MRP2 (t.ex. ritonavir) kan därför öka den systemiska exponeringen av LBQ657 eller valsartan. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör iaktas vid insättning eller avbrytande av samtidig behandling med dessa läkemedel.

Metformin

Samtidig administrering av sakubitri/valsartan och metformin minskade både C_{max} och AUC för metformin med 23 %. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd. När sakubitri/valsartan sätts in till patienter som står på metformin ska därför patientens kliniska status bedömas.

Ingen signifikant interaktion

Inga kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner sågs när sakubitril/valsartan administrerades samtidigt med digoxin, warfarin, hydroklortiazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol eller en kombination av levonorgestrel/etinylestradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användningen av sakubitril/valsartan rekommenderas inte under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3).

Valsartan

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en liten riskökning kan dock inte uteslutas. Även om det inte finns några kontrollerade, epidemiologiska data för risken med ARB, kan likartade risker föreligga för denna klass av läkemedel. Om inte fortsatt ARB-behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling, där säkerhetsprofilen är väl fastställd för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ARB omedelbart avbrytas och om det är lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Exponering för ARB-behandling under andra och tredje trimestern är känd för att inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi).

Om exponering för ARB har förekommit under andra trimestern av graviditeten rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ARB bör observeras noggrant för hypotension (se avsnitt 4.3).

Sakubitril

Det finns inga data från användning av sakubitril hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Sakubitril/valsartan

Det finns inga data från användning av sakubitril/valsartan hos gravida kvinnor. Djurstudier med sakubitril/valsartan har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om sakubitril/valsartan utsöndras i bröstmjolk. Komponenterna i Entresto, sakubitril och valsartan, utsöndrades i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3). På grund av risken för biverkningar hos nyfödda/spädbarn som ammas rekommenderas det inte under amning. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Entresto under amning, efter att man tagit hänsyn till vikten av behandlingen med sakubitril/valsartan för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om sakubitril/valsartans effekt på fertiliteten hos människa. Ingen nedsatt fertilitet har påvisats i studier av det på han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sakubitril/valsartan har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man beakta att yrsel eller trötthet ibland kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med sakubitril/valsartan var hypotension (17,6 %), hyperkalemi (11,6 %) och nedsatt njurfunktion (10,1 %) (se avsnitt 4.4). Angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med sakubitril/valsartan (0,5 %) (se beskrivning av vissa biverkningar).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna rangordnas efter organsystem och frekvens, med den vanligaste först, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna rangordnas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar

Organsystem	Rekommenderad term	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Hyperkalemi*	Mycket vanliga
	Hypokalemi	Vanliga
	Hypoglykemi	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga
	Svimning	Vanliga
	Postural yrsel	Mindre vanliga
Öron och balansorgan	Vertigo	Vanliga
Blodkärl	Hypotension*	Mycket vanliga
	Ortostatisk hypotension	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Vanliga
	Illamående	Vanliga
	Gastrit	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Angioödem*	Mindre vanliga
	Klåda	Mindre vanliga
	Hudutslag	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion*	Mycket vanliga
	Njursvikt (njursvikt, akut njursvikt)	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Vanliga
	Asteni	Vanliga
Psykiska störningar	Hallucinationer**	Sällsynta
	Sömnstörningar	Sällsynta
	Paranoia	Mycket sällsynta

*Se beskrivning av utvalda biverkningar.

**Inklusive hörsel- och synhallucinationer.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med sakubitril/valsartan. I PARADIGM-HF rapporterades angioödem hos 0,5 % av patienterna som behandlades med sakubitril/valsartan och hos 0,2 % av patienterna som behandlades med enalapril. En högre incidens av angioödem observerades hos svarta patienter som behandlades med sakubitril/valsartan (2,4 %) och enalapril (0,5 %) (se avsnitt 4.4).

Hyperkalemi och serumkalium

I PARADIGM-HF rapporterades hyperkalemi och serumkoncentrationen av kalium >5,4 mmol/l hos 11,6 % respektive 19,7 % av sakubitril/valsartan-behandlade patienter och 14,0 % respektive 21,1 % av enalaprilbehandlade patienter.

Blodtryck

I PARADIGM HF rapporterades hypotension och kliniskt relevant lågt systoliskt blodtryck (<90 mmHg och minskning från baslinjen av >20 mmHg) hos 17,6 % respektive 4,76 % av sakubitril/valsartan-behandlade patienter jämfört med 11,9 % respektive 2,67 % av enalaprilbehandlade patienter.

Nedsatt njurfunktion

I PARADIGM HF rapporterade nedsatt njurfunktion hos 10,1 % av sakubitril/valsartan-behandlade patienter respektive 11,5 % av enalaprilbehandlade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Data gällande överdosering hos människa är begränsade. En enkeldos sakubitril/valsartan om 583 mg sakubitril/617 mg valsartan och multipla doser om 437 mg sakubitril/463 mg valsartan (14 dagar) har studerats hos friska frivilliga försökspersoner och tolererades väl.

På grund av sakubitril/valsartans blodtryckssänkande effekt är hypotension det mest troliga symtomet vid en överdosering. Symtomatisk behandling bör sättas in.

Läkemedlet kan sannolikt inte avlägsnas genom hemodialys på grund av den höga proteinbindningsgraden (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet; angiotensin II-receptorblockerare (ARBs), andra kombinationer, ATC-kod: C09DX04

Verkningsmekanism

Sakubitril/valsartan uppvisar verkningsmekanismen hos en angiotensinreceptor-neprilysinhämmare genom att samtidigt hämma neprilysin (neutralt endopeptidas, NEP) via LBQ657, den aktiva metaboliten av sakubitril (prodrug) och blockera angiotensin II-typ 1-receptorn (AT1) via valsartan. De tillkommande kardiovaskulära fördelarna av sakubitril/valsartan hos patienter med hjärtsvikt tillskrivs den genom LBQ657 ökade mängden peptider som bryts ner av neprilysin, såsom natriuretiska peptider (NP) och den samtidiga hämningen av effekterna av angiotensin II genom valsartan. Natriuretiska peptider utövar sin effekt genom att aktivera membranbundna guanylatcyklas-kopplade receptorer, vilket leder till ökade koncentrationer av *second messenger* cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), som skulle kunna leda till vasodilatation, natriures och diures, ökar glomerulär filtrationshastighet och renalt blodflöde, hämmar renin- och aldosteronfrisättning, reducerar sympatisk aktivitet, samt har en antihypertrofisk och antifibrotisk effekt.

Valsartan hämmar de skadliga kardiovaskulära och renala effekterna av angiotensin II genom att selektivt blockera AT1-receptorn, och hämmar även den angiotensin II-beroende aldosteronfrisättningen. Detta förhindrar en kvarstående aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet som skulle leda till vasokonstriktion, natrium- och vätskeretention i njurarna, aktivering av celltillväxt och -proliferation och åtföljande olämplig kardiovaskulär remodelering.

Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska effekterna av sakubitril/valsartan undersöktes efter enkeldoser och multipla doser till friska frivilliga försökspersoner och patienter med hjärtsvikt och överensstämmer med effekterna av samtidig neprilysinhämning och RAAS-blockad. I en 7 dagar lång valsartankontrollerad studie på patienter med reducerad ejektionsfraktion (HFrEF) resulterade administrering av sakubitril/valsartan i en initial ökning av natriures, ökad cGMP i urin, sänkta plasmanivåer av mid-regional pro-atriell natriuretisk peptid (MR-proANP) och N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) jämfört med valsartan. I en 21-dagarsstudie på HFrEF-patienter ökade sakubitril/valsartan signifikant ANP och cGMP i urinen och cGMP i plasma, samt minskade NT-proBNP, aldosteron och endotelin-1 i plasma jämfört med baslinjevärdena. AT1-receptorn blockerades också, vilket visade sig genom ökad reninaktivitet och reninkoncentration i plasma. I PARADIGM-HF-studien sänkte sakubitril/valsartan NT-proBNP i plasma och ökade BNP och cGMP i urinen jämfört med enalapril. BNP är inte en lämplig biomarkör för hjärtsvikt hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan eftersom BNP är ett neprilysinsubstrat (se avsnitt 4.4). NT-proBNP är inte ett neprilysinsubstrat och är därför en lämpligare biomarkör.

I en grundlig klinisk studie av QTc hos friska manliga försökspersoner hade engångsdoser av sakubitril/valsartan om 194 mg sakubitril/206 mg valsartan och 583 mg sakubitril/617 mg valsartan ingen effekt på hjärtats repolarisering.

Neprilysin är ett av flera enzymer som medverkar vid clearance av amyloid-beta (A β) från hjärna och cerebrospinalvätska (CSV). Vid administrering av sakubitril/valsartan 194 mg sakubitril/206 mg valsartan en gång dagligen i två veckor till friska frivilliga sågs en ökning av A β 1-38 i CSV jämfört med vid användning av placebo. Ingen förändring sågs av koncentrationerna av A β 1-40 eller 1-42 i CSV. Den kliniska betydelsen av detta resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

Klinisk effekt och säkerhet

Styrkorna 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg och 97 mg/103 mg benämns i vissa publikationer som 50 mg, 100 mg eller 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, den pivotala fas 3-studien, var en multinationell, randomiserad, dubbelblind studie av 8 442 patienter där man jämförde sakubitril/valsartan med enalapril. Båda läkemedlen gavs till vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, NYHA-klass II–IV och reducerad ejektionsfraktion (vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 %, senare ändrad till ≤ 35 %) som tillägg till annan hjärtsviktsbehandling. Primärt effektmått var det sammantagna resultatet avseende kardiovaskulär död och sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Patienter med SBP < 100 mmHg, allvarlig njurfunktionsnedsättning (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) och allvarlig leverfunktionsnedsättning uteslöts vid screeningen och prospektiva studier av dessa patienter utfördes därför inte.

Innan patienterna deltog i studien var de väl behandlade med standardterapi i form av ACE-hämmare/ARB (> 99 %), betablockerare (94 %), mineralkortikoidantagonister (58 %) och diuretika (82 %). Medianuppföljningstiden var 27 månader och patienterna behandlades i upp till 4,3 år.

Patienterna var tvungna att avbryta pågående behandling med ACE-hämmare eller ARB och inleda en sekventiell, singelblind inkörningsperiod under vilken de behandlades med enalapril 10 mg två gånger dagligen, följt av singelblind behandling med sakubitril/valsartan 100 mg två gånger dagligen som ökades upp till 200 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.8 för behandlingsavbrott under denna period). De randomiserades därefter till den dubbelblinda perioden i studien, under vilken de fick antingen sakubitril/valsartan 200 mg eller enalapril 10 mg två gånger dagligen [sakubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

Medelåldern var 64 år och 19 % var 75 år eller äldre. Vid randomiseringen bedömdes 70 % av patienterna ha hjärtsvikt NYHA-klass II, 24 % klass III och 0,7 % klass IV. Genomsnittlig LVEF var 29 % och 963 patienter (11,4 %) hade en LVEF vid baslinjen på > 35 % och ≤ 40 %.

I sakubitril/valsartan-gruppen stod 76 % av patienterna kvar på måldosen 200 mg två gånger dagligen vid studiens slut (genomsnittlig daglig dos 375 mg). I enalaprilgruppen stod 75 % av patienterna kvar på måldosen 10 mg två gånger dagligen vid studiens slut (genomsnittlig daglig dos 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan var överlägset enalapril genom att minska risken för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning till 21,8 % jämfört med 26,5 % för patienterna som fick enalapril. Absolut riskreduktion var 4,7 % för kardiovaskulär död och sjukhusläggning på grund av hjärtsvikt sammantaget, 3,1 % för enbart kardiovaskulär död och 2,8 % för enbart den första sjukhusinläggningen. Relativ riskreduktion var 20 % jämfört med enalapril (se tabell 2). Denna effekt observerades tidigt och kvarstod under hela studien (se figur 1). Båda komponenterna bidrog till riskreduktionen. Plötslig död stod för 45 % av de kardiovaskulära dödsfallen och minskade med 20 % hos de sakubitril/valsartan-behandlade patienterna jämfört med hos dem som fick enalapril (HR 0,80, p=0,0082). Sviktande pumpförmåga stod för 26 % av de kardiovaskulära dödsfallen och minskade med 21 % hos de sakubitril/valsartan-behandlade patienterna jämfört med hos dem som fick enalapril (HR 0,79, p=0,0338).

Riskreduktionen sågs konsekvent i samtliga undergrupper, såsom: kön, ålder, etniskt ursprung, geografi, NYHA-klass (II/III), ejektionsfraktion, njurfunktion, diabetes eller hypertoni i anamnesen, tidigare hjärtsviktsbehandling och förmaksflimmer.

Sakubitril/valsartan förbättrade överlevnaden genom en signifikant minskad mortalitet av alla orsaker med 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativ riskreduktion var 16 % jämfört med enalapril (se tabell 2).

Tabell 2 Behandlingseffekt för det primära sammantagna effektmåttet, dess komponenter samt mortalitet oavsett orsak under en uppföljningstid på i median 27 månader

	Sakubitril/ valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Riskkvot (95 % KI)	Relativ risk- reduktion	p-värde ***
Primärt sammansatt effektmått: kardiovaskulär död och sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Ingående komponenter i det primära sammansatta effektmåttet					
Kardiovaskulär död**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
Första sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Sekundärt effektmått					
Mortalitet oavsett orsak	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

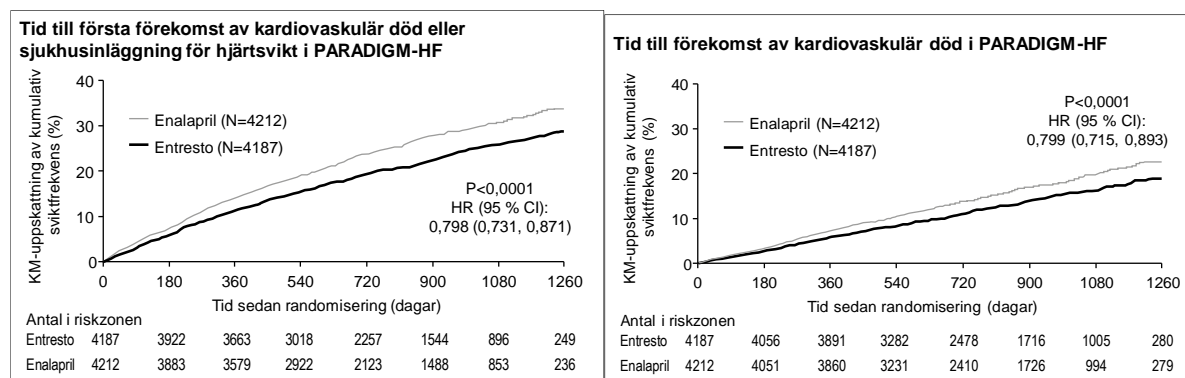
*Primärt effektmått definierades som tid till första kardiovaskulära dödsfall eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt.

**Kardiovaskulär död omfattar alla patienter som avled fram till brytdatum för studien, oavsett tidigare sjukhusinläggning.

***Ensidigt p-värde

[#] Komplet analysset

Figur 1 Kaplan-Meier-kurvor för det primära sammantagna effektmåttet och den ingående komponenten kardiovaskulär död



TITRATION

TITRATION var en 12-veckors säkerhets- och tolerabilitetsstudie på 538 patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass II–IV) och systolisk dysfunktion (vänsterkammarejektionsfraktion ≤ 35 %) som inte tidigare behandlats med ACE-hämmare eller ARB eller som fått varierande doser av ACE-hämmare eller ARB innan de rekryterades till studien. Patienterna fick en startdos av sakubitril/valsartan på 50 mg två gånger dagligen, som upptitrerades till 100 mg två gånger dagligen, sedan till måldosen 200 mg två gånger dagligen, i antingen en 3-veckors- eller 6-veckorsregim.

Fler patienter som inte tidigare behandlats med ACE-hämmare eller ARB eller stod på låga doser (motsvarande <10 mg enalapril/dag) kunde uppnå och stå kvar på sakubitril/valsartan 200 mg vid upptitrering under 6 veckor (84,8 %) än under 3 veckor (73,6 %). Totalt uppnådde och bibehöll 76 % av patienterna måldosen av sakubitril/valsartan på 200 mg två gånger dagligen, utan dosavbrott eller nedtitrering, under 12 veckor.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för sakubitril/valsartan för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandling av hjärtsvikt (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det valsartan som finns i sakubitril/valsartan har högre biotillgänglighet än valsartan i andra marknadsförda tabletter: 26 mg, 51 mg och 103 mg valsartan i sakubitril/valsartan är likvärdigt med 40 mg, 80 mg respektive 160 mg valsartan i andra marknadsförda tabletter.

Absorption

Efter peroral administrering upplöses sakubitril/valsartan till valsartan och en pro-drug, sakubitril. Sakubitril metaboliseras vidare till den aktiva metaboliten LBQ657. Dessa når maximala plasmanivåer efter 2 timmar, 1 timme respektive 2 timmar. Den orala absoluta biotillgängligheten för sakubitril och valsartan beräknas till över 60 % respektive 23 %.

Efter dosering av sakubitril/valsartan två gånger dagligen uppnås steady-state för sakubitril, LBQ657 och valsartan inom tre dygn. Vid steady-state ackumuleras inte sakubitril eller valsartan i någon större omfattning, medan LBQ657 ackumuleras 1,6 gånger. Administrering med föda har ingen kliniskt signifikant inverkan på den systemiska exponeringen för sakubitril, LBQ657 eller valsartan. Sakubitril/valsartan kan administreras med eller utan föda.

Distribution

Sakubitril, LBQ657 och valsartan har hög bindning till plasmaproteiner (94-97 %). Baserat på en jämförelse av exponering i plasma och CSV, korsar LBQ657 blod-hjärnbarriären endast i mindre omfattning (0,28 %). Genomsnittlig synbar distributionsvolym för valsartan och sakubitril var 75 liter respektive 103 liter.

Metabolism

Sakubitril omvandlas snabbt till LBQ657 av karboxylesteraser 1b and 1c. LBQ657 metaboliseras inte vidare i nämnvärd omfattning. Valsartan metaboliseras minimalt, eftersom endast cirka 20 % av dosen återfinns i form av metaboliter. En hydroxylmetabolit av valsartan har återfunnits i plasma i låga koncentrationer (<10 %).

Eftersom den CYP450-medierade metabolismen av sakubitril och valsartan är minimal, förväntas samtidig administrering av läkemedel som påverkar CYP450-enzymerna inte ha någon farmakokinetisk inverkan.

Metabolismstudier *in vitro* indikerar att potentialen för CYP450-baserade läkemedelsinteraktioner är låg, eftersom det finns begränsad metabolism av sakubitril/valsartan via CYP450-enzymerna. Sakubitril/valsartan varken inducerar eller hämmar CYP450-enzymerna.

Eliminering

Efter peroral administrering utsöndras 52–68 % av sakubitril (primärt som LBQ657) och ~13 % av valsartan och dess metaboliter i urinen, medan 37-48 % av sakubitril (primärt som LBQ657) och 86 % av valsartan och dess metaboliter utsöndras i feces.

Sakubitril, LBQ657 och valsartan elimineras från plasma med en genomsnittlig elimineringshalveringstid ($T_{1/2}$) på cirka 1,43 timmar, 11,48 timmar respektive 9,90 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för sakubitril, LBQ657 och valsartan var ungefär linjär inom ett dosintervall för sakubitril/valsartan från 24 mg sakubitril/26 mg valsartan till 97 mg sakubitril/103 mg valsartan.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Exponeringen för LBQ657 och valsartan är högre hos personer över 65 år än hos yngre, med 42 % respektive 30 %.

Nedsatt njurfunktion

Ett samband mellan njurfunktion och systemisk exponering kunde observeras för LBQ657 hos patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning. Exponeringen av LBQ657 hos patienter med måttlig ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och svårt nedsatt njurfunktion ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) var 1,4 gånger och 2,2 gånger högre jämfört med patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), den största gruppen av patienter inkluderade i PARADIGM-HF. Exponeringen av valsartan var likartad hos patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med mild njurfunktionsnedsättning. Inga studier har utförts på patienter som genomgår dialys. LBQ657 och valsartan är högrgradigt bundna till plasmaproteiner, varför det är osannolikt att de kan avlägsnas effektivt genom dialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ökade exponeringen för sakubitril med 1,5 respektive 3,4 gånger, för LBQ657 med 1,5 respektive 1,9 gånger och för valsartan med 1,2 respektive 2,1 gånger, jämfört med hos matchande friska försökspersoner. Emellertid, hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ökade exponeringen för fritt LBQ657 med 1,47 respektive 3,08 gånger, och för fritt valsartan med 1,09 respektive 2,20 gånger, jämfört med hos matchande friska försökspersoner. Sakubitril/valsartan har inte studerats hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller kolestas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Könets inverkan

Farmakokinetiken för sakubitril/valsartan (sakubitril, LBQ657 och valsartan) är likartad hos manliga och kvinnliga försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier (av sakubitril- och valsartankomponenter och/eller sakubitril/valsartan) avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och fertilitet visade inte några särskilda risker för människa.

Fertilitet, reproduktion och utveckling

Behandling med sakubitril/valsartan under organogenesen resulterade i ökad embryofetal dödlighet hos råttan vid doser på $\geq 49 \text{ mg sakubitril/51 mg valsartan/kg/dag}$ ($\leq 0,72$ gånger maximal rekommenderad dos till människa [MRHD], baserat på AUC) och hos kanin vid doser på $\geq 4,9 \text{ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag}$ (2 gånger MRHD avseende valsartan och 0,03 gånger MRHD avseende LBQ657, baserat på AUC). Baserat på en låg incidens av fetal hydrocefali har sakubitril/valsartan teratogena effekter, vid för moderdjuret toxiska doser, vilket hos kanin observerades då sakubitril/valsartan gavs i doser på $\geq 4,9 \text{ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag}$. Kardiovaskulära avvikelser (främst hjärtförstoring) observerades hos kaninfoster vid en för modern icke-toxisk dos ($1,46 \text{ mg sakubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag}$). En liten ökning i två fosterskelettvariationer (deformerade sternebra, tvådelad benbildning i sternebra) observerades hos kanin vid en sakubitril/valsartan-dos på $4,9 \text{ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag}$. De negativa embryofetala effekterna av sakubitril/valsartan tillskrivs den antagonistiska effekten på angiotensinreceptorerna (se avsnitt 4.6).

Behandling med sakubitril under organogenesen resulterade i ökad embryofetal dödlighet och embryofetal toxicitet (lägre fostervikt och skelettmissbildningar) hos kanin vid doser associerade med toxicitet hos moderdjuret (500 mg/kg/dag; 5,7 gånger MRHD baserat på AUC för LBQ657). En mindre, generaliserad fördröjning i benbildning observerades vid doser av >50 mg/kg/dag. Detta fynd anses inte vara negativt. Inga tecken på embryofetal toxicitet eller teratogenicitet sågs hos råttor som behandlades med sakubitril. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, högsta dos utan toxisk effekt) för sakubitril var minst 750 mg/kg/dag för råttor och 200 mg/kg/dag för kanin (2,2 gånger MRHD baserat på AUC för LBQ657).

Studier av pre- och postnatal utveckling hos råttor, då sakubitril gavs i höga doser på upp till 750 mg/kg/dag (2,2 gånger MRHD baserat på AUC) och valsartan i doser på upp till 600 mg/kg/dag (0,86 gånger MRHD baserat på AUC) visar att behandling med sakubitril/valsartan under organogenes, gestation och laktation kan påverka avkommans utveckling och överlevnad.

Övriga prekliniska resultat

Sakubitril/valsartan

Sakubitril/valsartans effekter på koncentrationen av amyloid-beta (A β) i CSV och hjärnvävnad undersöktes hos unga (2–4 år gamla) cynomolgusapor som behandlades med sakubitril/valsartan (24 mg sakubitril/26 mg valsartan/kg/dag) i två veckor. I denna studie minskade clearance av A β hos cynomolgusapor, som medförde ökade koncentrationer av A β 1-40, 1-42 och 1-38 i CSV. Ingen motsvarande ökning av A β sågs i hjärnan. Ingen ökning av A β 1-40 och 1-42 observerades i CSV under en tvåveckorsstudie på friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 5.1). Inte heller sågs några tecken på amyloida plack i hjärnan hos cynomolgusapor i en toxikologistudie där dessa behandlades med sakubitril/valsartan 146 mg sakubitril/154 mg valsartan/kg/dag i 39 veckor. Dock gjordes ingen kvantitativ mätning av amyloidinnehållet i denna studie.

Sakubitril

Hos juvenila råttor som behandlades med sakubitril (7 till 70 dagar postnalt) sågs reducerad åldersrelaterad utveckling av benmassan och reducerad benlängdstillväxt. En studie på vuxna råttor visade endast en minimal och övergående hämmande effekt på bentätheten, men inga effekter på övriga parametrar relevanta för bentillväxten. Detta tyder på att sakubitril inte har några relevanta effekter på skelettet hos vuxna patienter under normala förhållanden. En lätt, övergående påverkan av sakubitril i de tidiga frakturläkningsfaserna hos vuxna kan dock inte uteslutas.

Valsartan

Hos juvenila råttor som behandlades med valsartan (7 till 70 dagar postnalt) gav doser så låga som 1 mg/kg/dag kvarstående irreversibla njurförändringar i form av tubulär nefropati (ibland åtföljd av tubulär epitelial nekros) och vidgat njurbäcken. Dessa njurförändringar motsvarar en förväntad förstärkt effekt av angiotensinkonverterande enzymhämmare och angiotensin II-antagonister. Sådana effekter observeras om råttor behandlas under de första 13 levnadsdagarna. Denna tidsperiod motsvarar 36 veckors gestation hos människa, som i enstaka fall kan förlängas till upp till 44 veckor efter konceptionen hos människa.

6. PHARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Lågsubstituerad hydroxietylcellulosa
Kros повідon, typ A
Magnesiumstearat
Talk
Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmhölje

Entresto 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos, typ 2910 (3 mPa·s)
Titandioxid (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Entresto 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos, typ 2910 (3 mPa s)
Titandioxid (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Entresto 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos, typ 2910 (3 mPa s)
Titandioxid (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVD/PVDC/-blister.

Entresto 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar: 14, 20, 28, 56 eller 196 filmdragerade tabletter och multipack innehållande 196 (7 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter.

Entresto 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar: 14, 20, 28, 56, 168 eller 196 filmdragerade tabletter och multipack innehållande 168 (3 förpackningar om 56) eller 196 (7 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter.

Entresto 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar: 14, 20, 28, 56, 168 eller 196 filmdragerade tabletter och multipack innehållande 168 (3 förpackningar om 56) eller 196 (7 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Entresto 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

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

Entresto 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

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

Entresto 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 november 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 25 juni 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och – åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Entresto 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett 24 mg/26 mg innehåller 24,3 mg sakubitril och 25,7 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
196 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Entresto 24 mg/26 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Entresto 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett 24 mg/26 mg innehåller 24,3 mg sakubitril och 25,7 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Multipack: 196 (7 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1058/017

196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Entresto 24 mg/26 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG TILL MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Entresto 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett 24 mg/26 mg innehåller 24,3 mg sakubitril och 25,7 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter. Ingår i en multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1058/017

196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Entresto 24 mg/26 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entresto 24 mg/26 mg tabletter
sakubitril/valsartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Entresto 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett 49 mg/51 mg innehåller 48,6 mg sakubitril och 51,4 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter
196 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Entresto 49 mg/51 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETS BETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Entresto 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett 49 mg/51 mg innehåller 48,6 mg sakubitril och 51,4 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) filmdragerade tabletter

Multipack: 196 (7 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1058/004

168 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 56)

EU/1/15/1058/013

196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Entresto 49 mg/51 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG TILL MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Entresto 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett 49 mg/51 mg innehåller 48,6 mg sakubitril och 51,4 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter. Ingår i en multipack. Får inte säljas separat.
56 filmdragerade tabletter. Ingår i en multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1058/004

168 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 56)

EU/1/15/1058/013

196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Entresto 49 mg/51 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entresto 49 mg/51 mg tabletter
sakubitril/valsartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Entresto 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett 97 mg/103 mg innehåller 97,2 mg sakubitril och 102,8 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter
196 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Entresto 97 mg/103 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Entresto 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett 97 mg/103 mg innehåller 97,2 mg sakubitril och 102,8 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) filmdragerade tabletter

Multipack: 196 (7 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1058/007

168 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 56)

EU/1/15/1058/016

196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Entresto 97 mg/103 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG TILL MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Entresto 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett 97 mg/103 mg innehåller 97,2 mg sakubitril och 102,8 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter. Ingår i en multipack. Får inte säljas separat.
56 filmdragerade tabletter. Ingår i en multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1058/007

168 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 56)

EU/1/15/1058/016

196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Entresto 97 mg/103 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entresto 97 mg/103 mg tabletter
sakubitril/valsartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Entresto 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter
Entresto 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter
Entresto 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Entresto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Entresto
3. Hur du tar Entresto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Entresto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Entresto är och vad det används för

Entresto är ett läkemedel, som innehåller en angiotensinreceptor-neprilysinhämmare. Det består av två aktiva substanser, sakubitril och valsartan.

Entresto används för att behandla en typ av kronisk hjärtsvikt hos vuxna.

Denna typ av hjärtsvikt innebär att hjärtat är svagt och inte orkar pumpa tillräckligt med blod till lungorna och resten av kroppen. De vanligaste symtomen på hjärtsvikt är andfåddhet, utmattning, trötthet och svullna fotleder.

2. Vad du behöver veta innan du tar Entresto

Ta inte Entresto

- om du är allergisk mot sakubitril, valsartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar en annan typ av läkemedel som kallas angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare) (t.ex. enalapril, lisinopril eller ramipril). ACE-hämmare används för att behandla högt blodtryck eller hjärtsvikt. Om du har tagit en ACE-hämmare ska du vänta i 36 timmar efter den sista dosen innan du börjar ta Entresto (se ”Andra läkemedel och Entresto”).
- om du eller en medlem av din familj någon gång har reagerat med så kallat angioödem (svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg, samt andningssvårigheter) när du tagit en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare (ARB) (t.ex. valsartan, telmisartan eller irbesartan).
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och även behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren (se ”Andra läkemedel och Entresto”).
- om du har en allvarlig leversjukdom.
- om du varit gravid i mer än 3 månader (det är också bättre att undvika detta läkemedel i tidig graviditet, se ”Graviditet och amning”).

Om något av det ovanstående gäller dig ska du inte ta Entresto utan tala med din läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan eller när du tar Entresto:

- om du behandlas med en angiotensin II-receptorblockerare (ARB) eller med aliskiren (se ”Ta inte Entresto”).
- om du någon gång har haft angioödem (se ”Ta inte Entresto” och avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).
- om du har lågt blodtryck eller tar några andra läkemedel som sänker blodtrycket (t.ex. vätskedrivande läkemedel) eller om du har kräkningar eller diarré, speciellt om du är 65 år eller äldre, eller om du har en njursjukdom och lågt blodtryck.
- om du har en allvarlig njursjukdom.
- om du är uttorkad.
- om du har en förträngning i en njurartär.
- om du har en leversjukdom.
- om du upplever hallucinationer, paranoia eller förändringar i sönmönster.

Läkaren kan komma att kontrollera mängden kalium i blodet med jämna mellanrum under Entresto behandling.

Om något av det ovanstående gäller dig ska du tala om det för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Entresto.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn (under 18 år) eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Entresto

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Läkaren kan behöva ändra dosen, vidta andra försiktighetsåtgärder eller till och med avbryta någon av behandlingarna. Detta är särskilt viktigt när det gäller följande läkemedel:

- ACE-hämmare. Ta inte Entresto tillsammans med ACE-hämmare. Om du har tagit en ACE-hämmare ska du vänta i 36 timmar efter den sista dosen ACE-hämmare innan du börjar ta Entresto (se ”Ta inte Entresto”). Om du slutar ta Entresto ska du vänta i 36 timmar efter den sista dosen Entresto innan du börjar ta en ACE-hämmare.
- andra läkemedel mot hjärtsvikt eller lågt blodtryck, till exempel angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren (se ”Ta inte Entresto”).
- så kallade statiner, som används för att sänka höga kolesterolvärden (t.ex. atorvastatin).
- sildenafil, ett läkemedel för att behandla erektionsproblem eller förhöjt tryck i blodkärlen i lungorna.
- läkemedel som ökar mängden kalium i blodet. Sådana läkemedel är kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel samt heparin.
- vissa smärtlindrande läkemedel, av typen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare). Om du tar något av dessa läkemedel kan läkaren behöva kontrollera din njurfunktion när du börjar med eller gör någon förändring av behandlingen (se ”Varningar och försiktighet”).
- litium, som används för att behandla vissa typer av psykiska sjukdomar.
- furosemid, ett läkemedel i diuretika-gruppen, som används för att öka urinproduktionen
- nitroglycerin, ett läkemedel mot kärlkramp.
- en del antibiotika (rifamycingruppen), ciklosporin (används för att förhindra avstötning av transplanterade organ) eller läkemedel mot virusinfektioner medel, såsom ritonavir (för behandling av HIV/AIDS).
- metformin, ett läkemedel för behandling av diabetes.

Om något av det ovanstående gäller dig ska du tala om det för läkaren eller apotekspersonalen innan du tar Entresto.

Graviditet och amning

Graviditet

Du måste tala om för din läkare om du tror att du är (eller kan bli) gravid. Din läkare kommer vanligen råda dig att sluta ta detta läkemedel innan du blir gravid eller så snart du vet att du är gravid och kommer att råda dig att ta ett annat läkemedel istället för Entresto.

Detta läkemedel rekommenderas inte i början av graviditeten och får inte tas efter 3:e graviditetsmånaden, eftersom det kan orsaka allvarlig skada på ditt barn om det används efter tredje graviditetsmånaden.

Amning

Entresto rekommenderas inte till ammande kvinnor. Tala om för läkaren om du ammar eller planerar att börja amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Innan du framför något fordon, använder några verktyg eller maskiner, eller gör något annat som kräver att du är koncentrerad, måste du veta hur Entresto påverkar dig. Om du känner dig yr eller mycket trött medan du tar detta läkemedel ska du inte framföra fordon, cykla eller använda några verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Entresto

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanliga startdosen är 24 mg/26 mg eller 49 mg/51 mg två gånger dagligen (en tablett på morgonen och en tablett på kvällen). Läkaren avgör den exakta startdosen med hänsyn till vilka läkemedel du har tagit tidigare. Läkaren kommer sedan att justera dosen beroende på hur du svarar på behandlingen tills man har funnit den dos som är bäst för dig.

Den vanliga rekommenderade måldosen är 97 mg/103 mg två gånger dagligen (en tablett på morgonen och en tablett på kvällen).

Patienter som tar Entresto kan utveckla lågt blodtryck (yrsel, vimmelkantighet), en hög nivå av kalium i blodet (vilket kan upptäckas när din läkare utfört ett blodprov) eller nedsatt njurfunktion. Om detta händer kan din läkare minska dosen av andra läkemedel som du tar, tillfälligt sänka din Entresto-dos eller avbryta Entresto-behandlingen helt.

Svälj tablettorna med ett glas vatten. Du kan ta Entresto med eller utan mat. Att dela eller krossa tablettorna rekommenderas inte.

Om du har tagit för stor mängd av Entresto

Om du har råkat ta för många Entresto-tabletter eller om någon annan har tagit dina tabletter, kontakta läkaren omedelbart. Om du känner dig mycket yr och/eller svimfärdig ska du tala om det för läkaren så snart som möjligt och lägga dig ner.

Om du har glömt att ta Entresto

Det bästa är att du tar din medicin vid samma tid varje dag, men om du skulle glömma att ta en dos ska du bara ta nästa dos på den planerade tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett.

Om du slutar att ta Entresto

Om du slutar ta Entresto kan din sjukdom förvärras. Sluta inte ta läkemedlet om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

- Sluta ta Entresto och sök omedelbart vård om du märker svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg, som kan leda till andnings- eller sväljsvårigheter. Detta kan vara tecken på angioödem (en mindre vanlig biverkning, som kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).

Övriga eventuella biverkningar

Om någon av följande biverkningar blir allvarlig, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- lågt blodtryck (du kan känna dig yr och vimmelkantig)
- hög kaliumhalt i blodet (påvisas med blodprover)
- nedsatt njurfunktion.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- hosta
- yrsel
- diarré
- lågt antal röda blodkroppar (påvisas med blodprover)
- trötthet
- (akut) njursvikt (allvarlig njursjukdom)
- lågt kaliumhalt i blodet (påvisas med blodprover)
- huvudvärk
- svimning
- svaghet
- illamående
- lågt blodtryck (man kan känna sig yr och vimmelkantig) när man ändrar ställning från sittande eller liggande till stående
- gastrit (magsmärtor, illamående)
- snurrande känsla
- lågt blodsockervärde (påvisas med blodprover).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- allergisk reaktion med hudutslag och klåda
- yrsel när man ändrar ställning från sittande till stående.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- hallucinationer
- förändringar i sömnmönster.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- paranoia.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Entresto ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är sakubitril och valsartan.
 - En 24 mg/26 mg filmdragerad tablett innehåller 24,3 mg sakubitril och 25,7 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).
 - En 49 mg/51 mg filmdragerad tablett innehåller 48,6 mg sakubitril och 51,4 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).
 - En 97 mg/103 mg filmdragerad tablett innehåller 97,2 mg sakubitril och 102,8 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).
- Övriga innehållsämnen i tablettkärnan är mikrokristallin cellulosa, lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa, kros повідon, magnesiumstearat, talk och vattenfri kolloidal kiseldioxid.
- Filmdrageringen på 24 mg/26 mg- och 97 mg/103 mg-tabletterna innehåller hypromellos, titandioxid (E171), makrogol (4000), talk, röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).
- Filmdrageringen på 49 mg/51 mg-tabletterna innehåller hypromellos, titandioxid (E171), makrogol (4000), talk, röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Entresto 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter är lila-vita ovala tabletter märkta med "NVR" på ena sidan och "LZ" på den andra. Ungefärlig tablettstorlek är 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter är ljusgula ovala tabletter märkta med "NVR" på ena sidan och "L1" på den andra. Ungefärlig tablettstorlek är 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa ovala tabletter märkta med "NVR" på ena sidan och "L11" på den andra. Ungefärlig tablettstorlek är 15,1 mm x 6,0 mm.

Tabletterna tillhandahålls i förpackningar om 14, 20, 28, 56, 168 eller 196 tabletter och i multipack innefattande 7 kartonger som vardera innehåller 28 tabletter). Tabletterna med 49 mg/51 mg och 97 mg/103 mg tillhandahålls även i multipack innefattande 3 kartonger som vardera innehåller 56 tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.