

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur

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

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur

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

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur

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

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur

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

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hjartabilun hjá fullorðnum

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

Hjartabilun hjá börnum

Entresto er ætlað til meðferðar hjá börnum og unglingum, eins árs eða eldri, við langvarandi hjartabilun með einkennum og slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Almenn atriði

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

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

Ef skammtur gleymist skal sjúklingurinn taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Hjartabilun hjá fullorðnum

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

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

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

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

Hjartabilun hjá börnum

Tafla 1 sýnir ráðlagðan skammt fyrir börn. Taka skal ráðlagðan skammt inn tvisvar á sólarhring. Auka skal skammtinn á 2-4 vikna fresti að markskammti, eftir því sem sjúklingur þolir.

Entresto filmuhúðaðar töflur henta ekki börnum sem vega minna en 40 kg. Entresto kyrni er fánlegt handa þessum sjúklingum.

Tafla 1 Ráðleggingar varðandi skammtastillingu

Þyngd sjúklings	Gjöf tvisvar á sólarhring			
	Hálfur upphafsskammtur*	Upphafsskammtur	Milliskammtur	Marksskammtur
Börn sem vega minna en 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Börn sem vega a.m.k. 40 kg, minna en 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Börn sem vega a.m.k. 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Mælt er með hálfum upphafsskammti fyrir sjúklinga sem hafa ekki fengið ACE-hemil eða angíótensín II viðtakablokka eða sem hafa fengið litla skammta af þessum lyfjum, sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] <60 ml/mín./1,73 m²) og sjúklinga með meðalskerta lifrastarfsemi (sjá „Sérstakir sjúklingahópar“).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg og 3,1 mg/kg vísar til samsetts magns sacubitrils og valsartans og er gefið sem kygni.

Mælt er með hálfum upphafsskammti fyrir sjúklinga sem taka ekki ACE-hemil eða angíótensín II viðtakablokka eða sem taka litla skammta af þessum lyfjum. Fyrir börn sem vega 40 kg til innan við 50 kg er mælt með upphafsskammti sem nemur 0,8 mg/kg tvisvar á sólarhring (gefinn sem kygni). Eftir að skömmtun er hafin skal auka skammta í hefðbundinn upphafsskammt í samræmi við ráðleggingar varðandi skammtastillingu í töflu 1 og aðlaga þá á 3-4 vikna fresti.

Hjá börnum sem vega 25 kg sem hafa ekki fengið ACE-hemil áður á til dæmis að byrja með hálfan hefðbundinn upphafsskammt sem samsvarar 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) tvisvar á sólarhring, gefinn sem kygni. Þegar námundað hefur verið að fullu hylki samsvarar þetta tveimur 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan hylkjum tvisvar á sólarhring.

Ekki skal hefja meðferð hjá sjúklingum með kalíumgildi í sermi >5,3 mmól/l eða með slagbilsþrýsting sem nemur <5. hundraðshlutamarki fyrir aldur sjúklings. Ef vandamál koma fram í tengslum við þol sjúklings (slagbilsþrýstingur sem nemur <5. hundraðshlutamarki fyrir aldur sjúklings, lágbíðingur ásamt einkennum, blóðkalíumhækkun, truflun á starfsemi nýrna) er mælt með að aðlaga lyf sem gefin eru samhliða eða að stilla skammta Entresto tímabundið niður á við eða að hætta notkun þess (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Hjá öldruðum skal skammturinn vera í samræmi við nýrnastarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt (eGFR 60-90 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi.

Íhuga skal að gefa hálfan upphafsskammt hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30-60 ml/mín./1,73 m²). Þar sem mjög takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar við notkun Entresto og ráðlagt er að gefa hálfan upphafsskammt. Hjá börnum sem vega 40 kg til innan við 50 kg er mælt með upphafsskammti sem nemur 0,8 mg/kg tvisvar á sólarhring (gefinn sem kygni). Eftir að skömmtun er hafin skal auka skammta í samræmi við ráðleggingar fyrir skammtastillingu og aðlaga þá á 2-4 vikna fresti.

Engin reynsla er hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og notkun Entresto ekki ráðlögð.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skömmtum við notkun Entresto hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A).

Takmörkuð klínísk reynsla er hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) eða gildi aspartat-aminótransferasa (ASAT)/alanín-aminótransferasa (ALAT) meira en tvöföld eðlileg hámarksgildi. Gæta skal varúðar við notkun Entresto hjá þessum sjúklingum og ráðlagt er að gefa hálfan upphafsskammt (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hjá börnum sem vega 40 kg til innan við 50 kg er mælt með upphafsskammti sem nemur 0,8 mg/kg tvisvar á sólarhring (gefinn sem kygni). Eftir að skömmun er hafin skal auka skammta í samræmi við ráðleggingar fyrir skammtastillingu og aðlaga þá á 2-4 vikna fresti.

Ekki má nota Entresto hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, gallskorpulífur eða gallteppu (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Entresto hjá börnum yngri en 1 árs. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Entresto má taka með mat eða án (sjá kafla 5.2). Gleypa verður töflurnar með glasi af vatni. Ekki er mælt með að brjóta töflur í tvennt eða mylja þær.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

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

Lágþrýstingur

Ekki skal hefja meðferð fyrr en slagbilsþrýstingur er ≥ 100 mmHg hjá fullorðnum sjúklingum eða þegar slagbilsþrýstingur er ≥ 5 . hundraðshlutamark fyrir aldur barns. Ekki voru gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með lægri slagbilsþrýsting en þessi gildi (sjá kafla 5.1). Greint hefur verið frá lágþrýstingi með einkennum hjá fullorðnum sjúklingum á meðferð með sacubitril/valsartani í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8), sérstaklega hjá sjúklingum ≥ 65 ára, sjúklingum með nýrnasjúkdóm og sjúklingum með lágan slagbilsþrýsting (< 112 mmHg). Þegar meðferð er hafin eða við skammtastillingu með sacubitril/valsartani skal fylgjast reglulega með blóðþrýstingi. Ef lágþrýstingur kemur fram er ráðlagt að minnka skammta sacubitrils/valsartans tímabundið eða hætta notkun þess (sjá kafla 4.2). Íhuga skal að breyta skömmtum þvagræsilyfja, blóðþrýstingslækkandi lyfja sem notuð eru samhliða og meðhöndla aðrar orsakir lágþrýstings (t.d. blóðmagnsminnkun). Líklegra er að lágþrýstingur með einkennum komi fram ef sjúklingurinn hefur verið með vökvaskort, t.d. vegna þvagræsimeðferðar, saltskerts mataræðis, niðurgangs eða uppkasta. Natríum- og/eða vökvaskort skal leiðrétta áður en meðferð með sacubitril/valsartani er hafin, hins vegar skal vega slíkar leiðréttingaraðgerðir vandlega á móti hættunni á vökvasköfnun.

Skert nýrnastarfsemi

Mat á sjúklingum með hjartabilun ætti alltaf að fela í sér mat á nýrnastarfsemi. Sjúklingar með væga og miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi eru í meiri hættu á að fá lágþrýsting (sjá kafla 4.2). Mjög takmörkuð klínísk reynsla er hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./ $1,73\text{m}^2$) og þeir sjúklingar geta verið í mestri hættu á að fá lágþrýsting (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og notkun sacubitrils/valsartans er ekki ráðlögð.

Versnandi nýrnastarfsemi

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

Blóðkalíumhækkun

Ekki skal hefja meðferð ef þéttni kalíums í sermi er $> 5,4$ mmól/l hjá fullorðnum sjúklingum eða $> 5,3$ mmól/l hjá börnum. Notkun sacubitrils/valsartans getur tengst aukinni hættu á blóðkalíumhækkun, þó að blóðkalíumlækkun geti einnig komið fram (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að hafa eftirlit með kalíum í sermi, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem skerta nýrnastarfsemi, sykursýki eða vanseytingu aldósteróns eða sem eru á kalíumríku fæði eða nota saltstera-blokka (sjá kafla 4.2). Ef sjúklingar fá klínískt marktæka blóðkalíumhækkun er ráðlagt að aðlaga samhliðalyfjameðferð eða minnka skammta tímabundið eða hætta meðferð. Ef magn kalíums í sermi er $> 5,4$ mmól/l skal íhuga að hætta meðferð.

Ofnæmisbjúgur

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

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

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

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

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisbjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið valsartani (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofnæmisbjúgur í görnum greinist skal hætta notkun sacubitrils/valsartans og hefja skal viðeigandi eftirlit þar til einkennin hafa horfið að fullu.

Sjúklingar með nýrnslagæðarþrengsli

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

Sjúklingar í NYHA (New York Heart Association) flokki IV

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

BNP (B-type natriuretic peptide)

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

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

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

Geðræn vandamál

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

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 97 mg/103 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem leiða til frábendingar

ACE hemlar

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

Aliskiren

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

Milliverkanir sem leiða til þess að samhliðanotkun er ekki ráðlögð

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

Milliverkanir sem krefjast varúðar

Hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3, t.d. statín

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

PDE5 hemlar, þ.m.t. sildenafil

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

Kalíum

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

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

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

Lítíum

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

Fúrósemíð

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

Nítröt, t.d. nítróglýcerín

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

OATP og MRP2 flutningsprótein

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

Metformin

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

Engar marktækar milliverkanir

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Valsartan

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

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

Sacubitril

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

Sacubitril/valsartan

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

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn sýna að sacubitril og virka umbrotsefni þess LBQ657 skiljast út í brjóstamjólki í mjög litlu magni þar sem áætlaður hlutfallslegur skammtur hjá ungbarni er 0,01% fyrir sacubitril og 0,46% fyrir virka umbrotsefnið LBQ657 þegar lyfið er gefið konum með barn á brjósti í skammtinum 24 mg/26 mg sacubitril/valsartan tvisvar á sólarhring. Í sömu gögnum var valsartan undir greiningarmörkum. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif sacubitrils/valsartans á ungbörn. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá brjóstmylkningum er ekki ráðlagt að nota Entresto hjá konum meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

Aukaverkanir teknar saman í töflu

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

Tafla 2 Listi yfir aukaverkanir

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

*Sjá lýsingu á völdum aukaverkunarum.

**Þ.m.t. sjón- og heyrnarofskynjanir

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Ofnæmisbjúgur

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

Blóðkalíumhækkun og kalíum í sermi

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

Blóðþrýstingur

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Börn

Í PANORAMA-HF rannsókninni var öryggi metið fyrir sacubitril/valsartan í slembaðri 52 vikna rannsókn með virkum samanburði hjá 375 börnum með hjartabilun á aldrinum 1 mánaðar til <18 ára, samanborið við enalapríli. Tvöhundruð og fimmtán sjúklingar sem héldu áfram í opnu langtíma-framhaldsrannsóknina (PANORAMA-HF OLE) fengu meðferð í allt að 4,5 ár, miðgildi 2,5 ár. Öryggi hjá börnum í báðum rannsóknum var svipað og hjá fullorðnum sjúklingum. Upplýsingar um öryggi voru takmarkaðar hjá sjúklingum á aldrinum 1 mánaðar til <1 árs.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum með meðalskerta lifrarstarfsemi eða meðalskerta til verulega skerta nýrnastarfsemi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

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

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

Með gjöf staks skammts og með endurteknum skömmtum hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með hjartabilun voru lyfhrif sacubitrils/valsartans metin og þau eru í samræmi við samtímis hemlun neprilýsíns og blokkun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu. Í 7 daga samanburðarrannsókn með valsartan hjá sjúklingum með skert útfallsbrot (HFrEF) leiddi gjöf sacubitrils/valsartans til marktækrar aukningar á natriúmosun í upphafi, aukningar á hringlaga gúanósíneinfostati (cGMP) í þvagi og minni plasmáþéttni MR-proANP (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide) og NT-proBNP (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide), samanborið við valsartan. Í 21 dags rannsókn hjá sjúklingum með skert útfallsbrot (HFrEF) jók sacubitril/valsartan marktækt ANP og cGMP í þvagi og plasmáþéttni cGMP og minnkaði plasmáþéttni NT-proBNP, aldósteróns og endothelin 1, samanborið við grunnlínu. Með aukinni virkni reníns í plasma og plasmáþéttni reníns var sýnt fram á að AT1-viðtakinn var einnig blokkaður. Í PARADIGM-HF rannsókninni lækkaði sacubitril/valsartan plasmáþéttni NT-proBNP og jók plasmáþéttni BNP og cGMP í þvagi samanborið við enalapril. Í PANORAMA-HF rannsókninni varð lækking á NT-proBNP í vikum 4 og 12 fyrir sacubitril/valsartan (40,2% og 49,8%) og enalapril (18,0% og 44,9%) samanborið við upphafsgildi. NT-proBNP gildi lækkuðu áfram meðan á rannsókninni stóð og var um að ræða lækkingu sem nam 65,1% fyrir sacubitril/valsartan og 61,6% fyrir enalapril í viku 52 samanborið við upphafsgildi. BNP er ekki viðeigandi lífmerki (biomarker) hjá sjúklingum með hjartabilun sem fá meðferð með sacubitril/valsartani vegna þess að BNP er hvarfefni neprilýsíns (sjá kafla 4.4). NT-proBNP er ekki hvarfefni neprilýsíns og er þ.a.l. meira viðeigandi lífmerki.

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

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

Verkun og öryggi

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

PARADIGM-HF

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

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

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

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

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

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

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

Sacubitril/valsartan bætti lifun með marktækri minnkun dánartíðni af öllum toga, um 2,8% (sacubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). Hlutfallsleg áhættuminnkun var 16% samanborið við enalapril (sjá töflu 3).

Tafla 3 Áhrif meðferðar fyrir samsettan aðal endapunkt, samsetning hans og dánartíðni af öllum toga á 27 mánaða miðgildistíma eftirfylgni

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

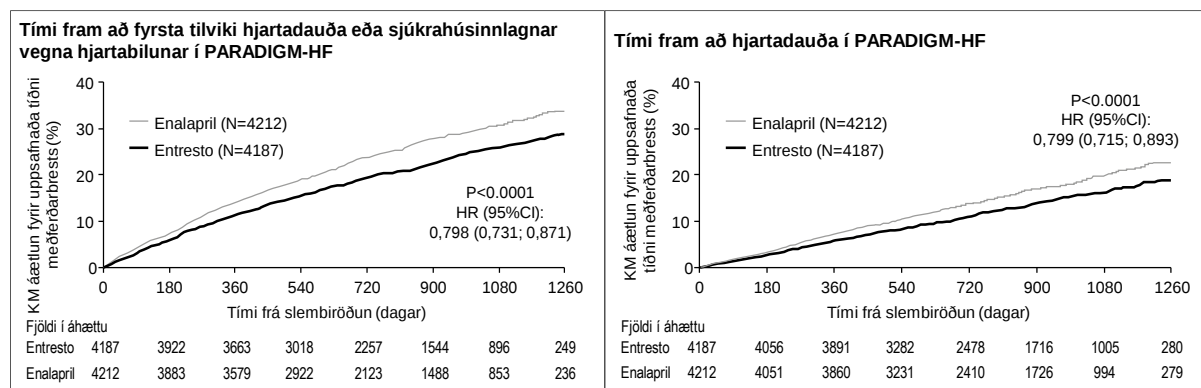
*Aðal endapunkturinn var skilgreindur sem tími fram að fyrsta tilviki hjartadauða eða sjúkráhúsinnlagnar vegna hjartabilunar.

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

***Einhliða p-gildi.

[#] Allir sem teknir eru með í greiningu.

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



TITRATION

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

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

Börn

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF var fjölþjóðleg, tvíblind og slembuð 3. stigs rannsókn með samanburði á sacubitrili/valsartani og enalaprili hjá 375 börnum á aldrinum 1 mánaðar til <18 ára með hjartabilun af völdum altækrar slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (LVEF $\leq 45\%$ eða skert brot $\leq 22,5\%$). Megin markmiðið var að ákvarða hvort sacubitril/valsartan hefði yfirburði yfir enalapril hjá börnum með hjartabilun á 52 vikna meðferðartímabili byggt á endapunkti sem fól í sér heildarröðun (global rank). Endapunkturinn sem fól í sér heildarröðun var fenginn með því að raða sjúklingum (frá verstu útkomu til bestu útkomu) byggt á klínískum atvikum á borð við dauðsföll, hvenær byrjað var að nota öndunarvél, skráningu á bráðabiðlista fyrir hjartaígræðslu, versnun hjartabilunar, mælingu á starfrænni getu (NYHA/ROSS-skor) og einkenni hjartabilunar sem sjúklingar tilkynntu um (kvarði varðandi heildarmat sjúklings [PGIS]). Sjúklingar með hægri slegil sem þjónar líkamsblóðrás (systemic right ventricle) eða aðeins einn slegil og sjúklingar með hjartavöðvakvilla með aðþrengingu eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla fengu ekki að taka þátt í rannsókninni. Markskammtur viðhaldsmeðferðar með sacubitrili/valsartani var 2,3 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til <1 árs og 3,1 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum á aldrinum 1 til <18 ára, en hámarksskammtur var 200 mg tvisvar á sólarhring. Markskammtur viðhaldsmeðferðar með enalaprili var 0,15 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til <1 árs og 0,2 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum á aldrinum 1 til <18 ára, en hámarksskammtur var 10 mg tvisvar á sólarhring.

Í rannsókninni voru 9 sjúklingar á aldrinum 1 mánaðar til <1 árs, 61 sjúklingur var á aldrinum 1 árs til <2 ára, 85 sjúklingar voru á aldrinum 2 til <6 ára og 220 sjúklingar voru á aldrinum 6 til <18 ára. Í upphafi voru 15,7% sjúklinga í NYHA/ROSS-flokki I, 69,3% voru í flokki II, 14,4% voru í flokki III og 0,5% voru í flokki IV. Meðaltal LVEF var 32%. Algengustu undirliggjandi ástæður hjartabilunar tengdust hjartavöðvakvilla (63,5%). Áður en þátttaka hófst í rannsókninni höfðu sjúklingar í flestum tilvikum fengið meðferð með ACE-hemlum/angíótensín II viðtakablokkum (93%), betablokkum (70%), aldósterónblokkum (70%) og þvagræsilyfjum (84%).

Mann-Whitney líkindahlutfall aðalendapunkts sem fól í sér heildarröðun var 0,907 (95% CI 0,72; 1,14), sem táknaði tölulega yfirburði fyrir sacubitril/valsartan (sjá töflu 4). Klínískt marktækar framfarir voru svipaðar fyrir sacubitril/valsartan og enalapril hvað varðar aukaendapunktana sem voru breyting á NYHA/ROSS-flokk og PGIS-skori samanborið við upphafsgildi. Í viku 52 voru breytingar á NYHA/ROSS-flokk varðandi starfræna getu frá upphafsgildi sem hér segir: framför hjá 37,7% og 34,0%; engin breyting hjá 50,6% og 56,6%; versnun hjá 11,7% og 9,4% sjúklinga hvað varðar sacubitril/valsartan og enalapril, í sömu röð. Breytingar á PGIS-skori miðað við upphafsgildi voru svipaðar, sem hér segir: framför hjá 35,5% og 34,8%; engin breyting hjá 48,0% og 47,5%; versnun hjá 16,5% og 17,7% sjúklinga hvað varðar sacubitril/valsartan og enalapril, í sömu röð. NT-proBNP lækkaði greinilega frá upphafsgildi hjá báðum meðferðarhópum. Umfang lækkunar NT-proBNP með Entresto var svipað og hjá fullorðnum sjúklingum með hjartabilun í PARADIGM-HF. Þar sem sacubitril/valsartan bætti útkomu og lækkaði NT-proBNP í PARADIGM-HF var litið svo á að lækkun NT-proBNP ásamt framför hvað varðar einkenni og starfræna getu frá upphafi í PANORAMA-HF gæfi tilefni til þess að álykta um klínískan ávinning fyrir börn með hjartabilun. Of fáir sjúklingar voru yngri en 1 árs til að hægt væri að meta verkun sacubitrils/valsartans hjá þessum aldurshópi.

Tafla 4 Áhrif meðferðar á aðalendapunkt sem fól í sér heildarröðun í PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Áhrif meðferðar
Aðalendapunktur sem fól í sér heildarröðun	Líkur á hagstæðri útkomu (%)*	Líkur á hagstæðri útkomu (%)*	Líkindahlutfall** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*% Líkur á hagstæðri útkomu eða líkur samkvæmt Mann-Whitney (MWP) fyrir ákveðna meðferð voru metnar samkvæmt hlutfalli hagstæðra niðurstaðna paraðs samanburðar á skori heildarröðunar hjá sjúklingum sem fengu sacubitril/valsartan samanborið við sjúklinga sem fengu enalapril (hærra skor reiknast sem eitt yfirburðaskor og jafnt skor reiknast sem hálft yfirburðaskor).

**Mann-Whitney líkindahlutfall var reiknað með því að nota áætlað MWP fyrir enalapril og deila með áætluðu MWP fyrir sacubitril/valsartan, en líkindahlutfall sem nam <1 gaf til kynna yfirburði sacubitrils/valsartans og >1 gaf til kynna yfirburði enalaprils.

5.2 Lyfjahlvörf

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

Fullorðnir

Frásög

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

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

Dreifing

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

Umbrot

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

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

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

Brotthvarf

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

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

Línulegt/ólínulegt samband

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

Áhrif kyns

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

Börn

Mat á lyfjahvörfum sacubitrils/valsartans hjá börnum með hjartabilun á aldrinum 1 mánaðar til <1 árs og 1 árs til <18 ára gaf til kynna að lyfjahvörf sacubitrils/valsartans væru svipuð hjá börnum og hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Frjósemi, æxlun og þroski

Meðferð með sacubitril/valsartani meðan á líffæramyndun stóð leiddi til aukinnar dánartíðni fósturvísa og fangs hjá rottum við skammta ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/sólarhring ($\leq 0,72$ -faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli AUC) og kanínum við skammta $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/sólarhring (2-faldur og 0,03-faldur ráðlagður hámarksskammtur á grundvelli AUC fyrir valsartan og LBQ657, talið í þeirri röð). Á grundvelli lágrar tíðni vatnshöfuðs hjá fósttri, í tengslum við skammta sem höfðu eiturverkun fyrir móðurdýrið, sem fram kom í kanínum við skammt af sacubitril/valsartani $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/sólarhring, hefur lyfið vanskapandi áhrif. Fram kom afbrigðileiki í hjarta og æðum (einkum hjartastækkun) hjá kanínufóstrum við skammta sem ekki höfðu eiturverkanir á móðurdýrið (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/sólarhring). Lítilleg aukning á tveimur breytingum á beinagrind fósturs (vanskapaður bringubeinsliður, tvískipt beinmyndun í bringubeinslið (sternebra bipartite ossification)) kom fram hjá kanínum við 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/sólarhring skammt af sacubitril/valsartani. Aukaverkanir sacubitrils/valsartans á fósturvísa og fóstur eru vegna verkunar angíótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.6).

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

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

Aðrar forklínískar niðurstöður

Sacubitril/valsartan

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

Sacubitril

Hjá ungum rottum sem fengu sacubitril (7 til 70 dögum eftir got) kom fram aldurstengd minnkun í þroska beinmassa og lengingu beina við u.þ.b. 2-falda AUC útsetningu fyrir virku umbrotsefni sacubitrils, LBQ657, byggt á klínískum skammti af sacubitrili/valsartani fyrir börn sem nam 3,1 mg/kg tvisvar á sólarhring. Verkunarhátturinn að baki þessum niðurstöðum hjá ungum rottum er ekki þekktur og þar af leiðandi er ekki vitað um vægi þeirra hvað börn varðar. Rannsókn hjá fullorðnum rottum sýndi aðeins minniháttar tímabundin hamlandi áhrif á steinefnabéttni beina en ekki á neina aðra þætti sem skipta máli fyrir vöxt beina, sem bendir ekki til neinna áhrifa sacubitrils á bein hjá fullorðnum sjúklingum við venjulegar aðstæður. Þó er ekki hægt að útiloka væga tímabundna truflun sacubitrils á upphaf gróanda eftir brot hjá fullorðnum. Klínískar upplýsingar varðandi börn (PANORAMA-HF rannsóknin) gáfu engar vísbendingar um að sacubitril/valsartan hefði áhrif á líkamsþyngd, hæð, ummál höfuðs eða tíðni beinbrota. Beinþéttni var ekki mæld í rannsókninni. Í langtímaupplýsingum hjá börnum (PANORAMA-HF OLE) var ekkert sem benti til aukaverkana sacubitrils/valsartans á (bein) vöxt eða tíðni beinbrota.

Valsartan

Hjá ungum rottum sem fengu valsartan (7 til 70 dögum eftir got) í skömmtum allt niður að 1 mg/kg/sólarhring urðu viðvarandi óafturkræfar breytingar á nýrum sem nýrnapiplaskemmd (stundum samfara drepri í þekjuvef nýrnapipla) og útvíkkun grindarhols. Nýrnabreytingarnar eru fyrirsjáanleg ýkt lyfjafræðileg áhrif ACE hemla og angiotensín II viðtakablokka af gerð I; áhrifin koma fram ef rottur fá meðferð á fyrstu 13 dögum æviskeiðs. Tímabilið samsvarar 36 vikum meðgöngu hjá mönnum, sem gæti stundum varað í allt að 44 vikur eftir getnað hjá mönnum. Nýrnastarfsemi heldur áfram að þroskast fyrsta árið hjá mönnum. Þar af leiðandi er ekki hægt að útiloka klínískt vægi hjá börnum yngri en 1 árs, en forklínískar upplýsingar gefa ekki til kynna vandamál í tengslum við öryggi hjá börnum eldri en 1 árs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

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

Filmuhúð

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur

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

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur

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

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur

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

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC þynnur.

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur

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

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur

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

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur

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

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur

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

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

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

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylkjum sem á að opna
Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

2. INNIHALDSLÝSING

Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

Hvert hylki inniheldur fjögur kyrni sem jafngildir 6,1 mg af sacubitrili og 6,4 mg af valsartani (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).

Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

Hvert hylki inniheldur tíu kyrni sem jafngildir 15,18 mg af sacubitrili og 16,07 mg af valsartani (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Kyrni í hylkjum sem á að opna (kyrni í hylki)

Kyrnið er hvítt eða örlítið gulleitt, kringlótt, tvíkúpt og u.þ.b. 2 mm að þvermáli. Það er í hörðu hylki sem þarf að opna fyrir gjöf.

Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

Hylkið er með hvítu loki merktu „04“ með rauðum lit og gegnsæjum botni merktum „NVR“ með rauðum lit. Ör er prentuð á bæði botninn og lokið.

Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

Hylkið er með gulu loki, merktu „10“ með rauðum lit og gegnsæjum botni merktum „NVR“ með rauðum lit. Ör er prentuð á bæði botninn og lokið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hjartabilun hjá börnum

Entresto er ætlað til meðferðar hjá börnum og unglingum, eins árs eða eldri, við langvarandi hjartabilun með einkennum og slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Almenn atriði

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

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

Ef skammtur gleymist skal sjúklingurinn taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Hjartabilun hjá börnum

Tafla 1 sýnir ráðlagðan skammt fyrir börn. Taka skal ráðlagðan skammt inn tvisvar á sólarhring. Auka skal skammtinn á 2-4 vikna fresti að markskammti, eftir því sem sjúklingur þolir.

Minnsti ráðlagði skammtur er 6 mg/6 mg. Námunda má skammta upp eða niður á við að næstu samsetningu fullra 6 mg/6 mg og/eða 15 mg/16 mg hylkja. Þegar skammtur er námundaður upp eða niður á við á því tímabili þegar verið er að stilla skammta upp á við skal gæta þess að tryggja að skammtar séu auknir með stighækkandi hætti að markskammti.

Hjá sjúklingum sem vega meira en 40 kg má nota Entresto filmuhúðaðar töflur.

Tafla 1 Ráðleggingar varðandi skammtastillingu

Þyngd sjúklings	Gjöf tvisvar á sólarhring			
	Hálfur upphafsskammtur*	Upphafsskammtur	Milliskammtur	Markskammtur
Börn sem vega minna en 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Börn sem vega a.m.k. 40 kg, minna en 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Börn sem vega a.m.k. 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Mælt er með hálfum upphafsskammti fyrir sjúklinga sem hafa ekki fengið ACE-hemil eða angiotensín II viðtakablokka eða sem hafa fengið litla skammta af þessum lyfjum, sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksíunarráði [eGFR] <60 ml/mín./1,73 m²) og sjúklinga með meðalskerta lifrarárfsemi (sjá „Sérstakir sjúklingahópar“).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg og 3,1 mg/kg vísar til samsetts magns sacubitrils og valsartans og er gefið sem kyrni.

Mælt er með hálfum upphafsskammti fyrir sjúklinga sem taka ekki ACE-hemil eða angiotensín II viðtakablokka eða sem taka litla skammta af þessum lyfjum. Fyrir börn sem vega 40 kg til innan við 50 kg er mælt með upphafsskammti sem nemur 0,8 mg/kg tvisvar á sólarhring (gefinn sem kyrni). Eftir að skömmtun er hafin skal auka skammta í hefðbundinn upphafsskammt í samræmi við ráðleggingar varðandi skammtastillingu í töflu 1 og aðlaga þá á 3-4 vikna fresti.

Hjá börnum sem vega 25 kg sem hafa ekki fengið ACE-hemil áður á til dæmis að byrja með hálfan hefðbundinn upphafsskammt sem samsvarar 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) tvisvar á sólarhring, gefinn sem kyrni. Þegar námundað hefur verið að fullu hylki samsvarar þetta tveimur 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan hylkjum tvisvar á sólarhring.

Ekki skal hefja meðferð hjá sjúklingum með kalíumgildi í sermi >5,3 mmól/l eða með slagbilsþrýsting sem nemur <5. hundraðshlutamarki fyrir aldur sjúklings. Ef vandamál koma fram í tengslum við þol sjúklings (slagbilsþrýstingur sem nemur <5. hundraðshlutamarki fyrir aldur sjúklings, lágþrýstingur ásamt einkennum, blóðkalíumhækkun, truflun á starfsemi nýrna) er mælt með að aðlaga lyf sem gefin eru samhliða eða að stilla skammta Entresto tímabundið niður á við eða að hætta notkun þess (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt (eGFR 60-90 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi.

Íhuga skal að gefa hálfan upphafsskammt hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30-60 ml/mín./1,73 m²). Þar sem mjög takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 5.1) skal gæta varúðar við notkun Entresto og ráðlagt er að gefa hálfan upphafsskammt. Hjá börnum sem vega 40 kg til innan við 50 kg er mælt með upphafsskammti sem nemur 0,8 mg/kg tvisvar á sólarhring. Eftir að skömmtun er hafin skal auka skammta í samræmi við ráðleggingar fyrir skammtastillingu og aðlaga þá á 2-4 vikna fresti.

Engin reynsla er hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og notkun Entresto ekki ráðlögð.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skömmtum við notkun Entresto hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A).

Takmörkuð klínísk reynsla er hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B) eða gildi aspartat-aminótransferasa (ASAT)/alanín-aminótransferasa (ALAT) meira en tvöföld eðlileg hámarksgildi. Gæta skal varúðar við notkun Entresto hjá þessum sjúklingum og ráðlagt er að gefa hálfan upphafsskammt (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hjá börnum sem vega 40 kg til innan við 50 kg er mælt með upphafsskammti sem nemur 0,8 mg/kg tvisvar á sólarhring. Eftir að skömmtun er hafin skal auka skammta í samræmi við ráðleggingar fyrir skammtastillingu og aðlaga þá á 2-4 vikna fresti.

Ekki má nota Entresto hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi, gallskorpulifur eða gallteppu (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Entresto hjá börnum yngri en 1 árs. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Entresto kyrmi er gefið á þann hátt að hylkið er opnað og innihaldi þess er stráð yfir dálítið magn af mjúkri fæðu (1 til 2 teskeiðar). Neyta þarf fæðunnar með kyrminu í tafarlaust. Sjúklingar fá annaðhvort 6 mg/6 mg (hvítt lok) eða 15 mg/16 mg (gult lok) hylki eða hvort tveggja svo unnt sé að ná nauðsynlegum skömmtum (sjá kafla 6.6). Ekki má gleypa hylkin. Fleygja skal tómum skeljum hylkisins og ekki má gleypa þær.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

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

Lágþrýstingur

Ekki skal hefja meðferð fyrir enn slagbilsþrýstingur er ≥ 100 mmHg hjá fullorðnum sjúklingum eða þegar slagbilsþrýstingur er ≥ 5 . hundraðshlutamark fyrir aldur barns. Ekki voru gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með lægri slagbilsþrýsting en þessi gildi (sjá kafla 5.1). Greint hefur verið frá lágþrýstingi með einkennum hjá fullorðnum sjúklingum á meðferð með sacubitril/valsartani í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8), sérstaklega hjá sjúklingum ≥ 65 ára, sjúklingum með nýrnasjúkdóm og sjúklingum með lágan slagbilsþrýsting (<112 mmHg). Þegar meðferð er hafin eða við skammtastillingu með sacubitril/valsartani skal fylgjast reglulega með blóðþrýstingi. Ef lágþrýstingur kemur fram er ráðlagt að minnka skammta sacubitrils/valsartans tímabundið eða hætta notkun þess (sjá kafla 4.2). Íhuga skal að breyta skömmtum þvagræsilyfja, blóðþrýstingslækkandi lyfja sem notuð eru samhliða og meðhöndla aðrar orsakir lágþrýstings (t.d. blóðmagnsminnkun). Líklegra er að lágþrýstingur með einkennum komi fram ef sjúklingurinn hefur verið með vökvaskort, t.d. vegna þvagræsimeðferðar, saltskerts mataræðis, niðurgangs eða uppkasta. Natríum- og/eða vökvaskort skal leiðrétta áður en meðferð með sacubitril/valsartani er hafin, hins vegar skal vega slíkar leiðréttingaraðgerðir vandlega á móti hættunni á vökvasköfnun.

Skert nýrnastarfsemi

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

Versnandi nýrnastarfsemi

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

Blóðkalíumhækkun

Ekki skal hefja meðferð ef þéttni kalíums í sermi er $>5,4$ mmól/l hjá fullorðnum sjúklingum eða $>5,3$ mmól/l hjá börnum. Notkun sacubitrils/valsartans getur tengst aukinni hættu á blóðkalíumhækkun, þó að blóðkalíumlækkun geti einnig komið fram (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að hafa eftirlit með kalíum í sermi, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem skerta nýrnastarfsemi, sykursýki eða vanseytingu aldósteróns eða sem eru á kalíumríku fæði eða nota saltstera-blokka (sjá kafla 4.2). Ef sjúklingar fá klínískt marktæka blóðkalíumhækkun er ráðlagt að aðlaga samhliðalyfjameðferð eða minnka skammta tímabundið eða hætta meðferð. Ef magn kalíums í sermi er $>5,4$ mmól/l skal íhuga að hætta meðferð.

Ofnæmisbjúgur

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

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

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

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

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisbjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið valsartani (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofnæmisbjúgur í görnum greinist skal hætta notkun sacubitrils/valsartans og hefja skal viðeigandi eftirlit þar til einkennin hafa horfið að fullu.

Sjúklingar með nýrnaslagæðarþrengsli

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

Sjúklingar í NYHA (New York Heart Association) flokki IV

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

BNP (B-type natriuretic peptide)

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

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

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

Geðræn vandamál

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

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 97 mg/103 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem leiða til frábendingar

ACE hemlar

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

Aliskiren

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

Milliverkanir sem leiða til þess að samhliðanotkun er ekki ráðlögð

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

Milliverkanir sem krefjast varúðar

Hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3, t.d. statín

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

PDE5 hemlar, þ.m.t. sildenafil

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

Kalíum

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

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

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

Lítíum

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

Fúrósemíð

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

Nítröt, t.d. nítróglýcerín

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

OATP og MRP2 flutningsprótein

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

Metformin

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

Engar marktækar milliverkanir

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Valsartan

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

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

Sacubitril

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

Sacubitril/valsartan

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

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn sýna að sacubitril og virka umbrotsefni þess LBQ657 skiljast út í brjóstamjólki í mjög litlu magni þar sem áætlaður hlutfallslegur skammtur hjá ungbarni er 0,01% fyrir sacubitril og 0,46% fyrir virka umbrotsefnið LBQ657 þegar lyfið er gefið konum með barn á brjósti í skammtinum 24 mg/26 mg sacubitril/valsartan tvisvar á sólarhring. Í sömu gögnum var valsartan undir greiningarmörkum. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif sacubitrils/valsartans á ungbörn. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá brjóstmylkingum er ekki ráðlagt að nota Entresto hjá konum meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

Aukaverkanir teknar saman í töflu

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

Tafla 2 Listi yfir aukaverkanir

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

*Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum.

**Þ.m.t. sjón- og heyrnarofskynjanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisbjúgur

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

Blóðkalíumhækkun og kalíum í sermi

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

Blóðþrýstingur

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Börn

Í PANORAMA-HF rannsókninni var öryggi metið fyrir sacubitril/valsartan í slembaðri 52 vikna rannsókn með virkum samanburði hjá 375 börnum með hjartabilun á aldrinum 1 mánaðar til <18 ára, samanborið við enalapríl. Tvöhundruð og fimmtán sjúklingar sem héldu áfram í opnu langtíma-framhaldsrannsóknina (PANORAMA-HF OLE) fengu meðferð í allt að 4,5 ár, miðgildi 2,5 ár. Öryggi hjá börnum í báðum rannsóknum var svipað og hjá fullorðnum sjúklingum. Upplýsingar um öryggi voru takmarkaðar hjá sjúklingum á aldrinum 1 mánaðar til <1 árs.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum með meðalskerta lifrarstarfsemi eða meðalskerta til verulega skerta nýrnastarfsemi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

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

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

Með gjöf staks skammts og með endurteknum skömmtum hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með hjartabilun voru lyfhrif sacubitrils/valsartans metin og þau eru í samræmi við samtímis hemlun neprilýsíns og blokkun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu. Í 7 daga samanburðarrannsókn með valsartan hjá sjúklingum með skert útfallsbrot (HFrEF) leiddi gjöf sacubitrils/valsartans til marktækrar aukningar á natriúmosun í upphafi, aukningar á hringlaga gúanósíneinfostati (cGMP) í þvagi og minni plasmáþéttni MR-proANP (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide) og NT-proBNP (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide), samanborið við valsartan. Í 21 dags rannsókn hjá sjúklingum með skert útfallsbrot (HFrEF) jók sacubitril/valsartan marktækt ANP og cGMP í þvagi og plasmáþéttni cGMP og minnkaði plasmáþéttni NT-proBNP, aldósteróns og endothelin 1, samanborið við grunnlínu. Með aukinni virkni reníns í plasma og plasmáþéttni reníns var sýnt fram á að AT1-viðtakinn var einnig blokkaður. Í PARADIGM-HF rannsókninni lækkaði sacubitril/valsartan plasmáþéttni NT-proBNP og jók plasmáþéttni BNP og cGMP í þvagi samanborið við enalapril. Í PANORAMA-HF rannsókninni varð lækking á NT-proBNP í vikum 4 og 12 fyrir sacubitril/valsartan (40,2% og 49,8%) og enalapril (18,0% og 44,9%) samanborið við upphafsgildi. NT-proBNP gildi lækkuðu áfram meðan á rannsókninni stóð og var um að ræða lækkingu sem nam 65,1% fyrir sacubitril/valsartan og 61,6% fyrir enalapril í viku 52 samanborið við upphafsgildi. BNP er ekki viðeigandi lífmerki (biomarker) hjá sjúklingum með hjartabilun sem fá meðferð með sacubitril/valsartani vegna þess að BNP er hvarfefni neprilýsíns (sjá kafla 4.4). NT-proBNP er ekki hvarfefni neprilýsíns og er þ.a.l. meira viðeigandi lífmerki.

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

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

Verkun og öryggi

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

PARADIGM-HF

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

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

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

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

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

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

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

Sacubitril/valsartan bætti lifun með marktækri minnkun dánartíðni af öllum toga, um 2,8% (sacubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). Hlutfallsleg áhættuminnkun var 16% samanborið við enalapril (sjá töflu 3).

Tafla 3 Áhrif meðferðar fyrir samsettan aðal endapunkt, samsetning hans og dánartíðni af öllum toga á 27 mánaða miðgildistíma eftirfylgni

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

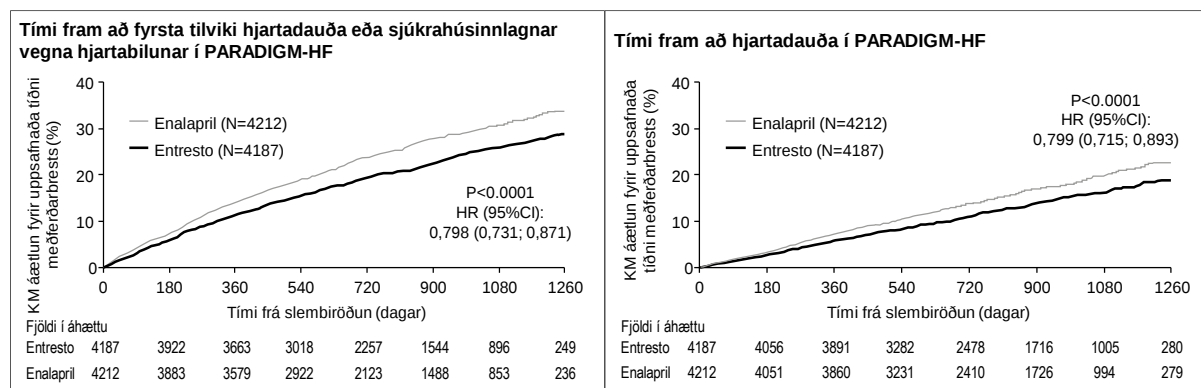
*Aðal endapunkturinn var skilgreindur sem tími fram að fyrsta tilviki hjartadauða eða sjúkráhúsinnlagnar vegna hjartabilunar.

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

***Einhliða p-gildi.

[#] Allir sem teknir eru með í greiningu.

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



TITRATION

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

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

Börn

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF var fjölþjóðleg, tvíblind og slembuð 3. stigs rannsókn með samanburði á sacubitrili/valsartani og enalapriili hjá 375 börnum á aldrinum 1 mánaðar til <18 ára með hjartabilun af völdum altækrar slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (LVEF $\leq 45\%$ eða skert brot $\leq 22,5\%$). Megin markmiðið var að ákvarða hvort sacubitril/valsartan hefði yfirburði yfir enalapril hjá börnum með hjartabilun á 52 vikna meðferðartímabili byggt á endapunkti sem fól í sér heildarröðun (global rank). Endapunkturinn sem fól í sér heildarröðun var fenginn með því að raða sjúklingum (frá verstu útkomu til bestu útkomu) byggt á klínískum atvikum á borð við dauðsföll, hvenær byrjað var að nota öndunarvél, skráningu á bráðabiðlista fyrir hjartaígræðslu, versnun hjartabilunar, mælingu á starfrænni getu (NYHA/ROSS-skor) og einkenni hjartabilunar sem sjúklingar tilkynntu um (kvarði varðandi heildarmat sjúklings [PGIS]). Sjúklingar með hægri slegil sem þjónar líkamsblóðrás (systemic right ventricle) eða aðeins einn slegil og sjúklingar með hjartavöðvakvilla með aðþrengingu eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla fengu ekki að taka þátt í rannsókninni. Markskammtur viðhaldsmeðferðar með sacubitrili/valsartani var 2,3 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til <1 árs og 3,1 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum á aldrinum 1 til <18 ára, en hámarksskammtur var 200 mg tvisvar á sólarhring. Markskammtur viðhaldsmeðferðar með enalapriili var 0,15 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til <1 árs og 0,2 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum á aldrinum 1 til <18 ára, en hámarksskammtur var 10 mg tvisvar á sólarhring.

Í rannsókninni voru 9 sjúklingar á aldrinum 1 mánaðar til <1 árs, 61 sjúklingur var á aldrinum 1 árs til <2 ára, 85 sjúklingar voru á aldrinum 2 til <6 ára og 220 sjúklingar voru á aldrinum 6 til <18 ára. Í upphafi voru 15,7% sjúklinga í NYHA/ROSS-flokki I, 69,3% voru í flokki II, 14,4% voru í flokki III og 0,5% voru í flokki IV. Meðaltal LVEF var 32%. Algengustu undirliggjandi ástæður hjartabilunar tengdust hjartavöðvakvilla (63,5%). Áður en þátttaka hófst í rannsókninni höfðu sjúklingar í flestum tilvikum fengið meðferð með ACE-hemlum/angíótensín II viðtakablokkum (93%), betablokkum (70%), aldósterónblokkum (70%) og þvagræsilyfjum (84%).

Mann-Whitney líkindahlutfall aðalendapunkts sem fól í sér heildarröðun var 0,907 (95% CI 0,72; 1,14), sem táknaði tölulega yfirburði fyrir sacubitril/valsartan (sjá töflu 4). Klínískt marktækar framfarir voru svipaðar fyrir sacubitril/valsartan og enalapril hvað varðar aukaendapunktana sem voru breyting á NYHA/ROSS-flokk og PGIS-skori samanborið við upphafsgildi. Í viku 52 voru breytingar á NYHA/ROSS-flokk varðandi starfræna getu frá upphafsgildi sem hér segir: framför hjá 37,7% og 34,0%; engin breyting hjá 50,6% og 56,6%; versnun hjá 11,7% og 9,4% sjúklinga hvað varðar sacubitril/valsartan og enalapril, í sömu röð. Breytingar á PGIS-skori miðað við upphafsgildi voru svipaðar, sem hér segir: framför hjá 35,5% og 34,8%; engin breyting hjá 48,0% og 47,5%; versnun hjá 16,5% og 17,7% sjúklinga hvað varðar sacubitril/valsartan og enalapril, í sömu röð. NT-proBNP lækkaði greinilega frá upphafsgildi hjá báðum meðferðarhópum. Umfang lækkunar NT-proBNP með Entresto var svipað og hjá fullorðnum sjúklingum með hjartabilun í PARADIGM-HF. Þar sem sacubitril/valsartan bætti útkomu og lækkaði NT-proBNP í PARADIGM-HF var litið svo á að lækkun NT-proBNP ásamt framför hvað varðar einkenni og starfræna getu frá upphafi í PANORAMA-HF gæfi tilefni til þess að álykta um klínískan ávinning fyrir börn með hjartabilun. Of fáir sjúklingar voru yngri en 1 árs til að hægt væri að meta verkun sacubitrils/valsartans hjá þessum aldurshópi.

Tafla 4 Áhrif meðferðar á aðalendapunkt sem fól í sér heildarröðun í PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Áhrif meðferðar
Aðalendapunktur sem fól í sér heildarröðun	Líkur á hagstæðri útkomu (%) [*]	Líkur á hagstæðri útkomu (%) [*]	Líkindahlutfall ^{**} (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

^{*}% Líkur á hagstæðri útkomu eða líkur samkvæmt Mann-Whitney (MWP) fyrir ákveðna meðferð voru metnar samkvæmt hlutfalli hagstæðra niðurstaðna paraðs samanburðar á skori heildarröðunar hjá sjúklingum sem fengu sacubitril/valsartan samanborið við sjúklinga sem fengu enalapril (hærra skor reiknast sem eitt yfirburðaskor og jafnt skor reiknast sem hálft yfirburðaskor).

^{**}Mann-Whitney líkindahlutfall var reiknað með því að nota áætlað MWP fyrir enalapril og deila með áætluðu MWP fyrir sacubitril/valsartan, en líkindahlutfall sem nam <1 gaf til kynna yfirburði sacubitrils/valsartans og >1 gaf til kynna yfirburði enalaprils.

5.2 Lyfjahlvörf

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

Börn

Mat á lyfjahlvörfum sacubitrils/valsartans hjá börnum með hjartabilun á aldrinum 1 mánaðar til <1 árs og 1 árs til <18 ára gaf til kynna að lyfjahlvörf sacubitrils/valsartans væru svipuð hjá börnum og hjá fullorðnum.

Fullorðnir

Frásoq

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

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

Dreifing

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

Umbrot

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

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

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

Brotthvarf

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

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

Línulegt/ólínulegt samband

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarástarfsemi

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

Áhrif kyns

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Frjósemi, æxlun og þroski

Meðferð með sacubitril/valsartani meðan á líffæramyndun stóð leiddi til aukinnar dánartíðni fósturvísa og fangs hjá rottum við skammta ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/sólarhring ($\leq 0,72$ -faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli AUC) og kaninum við skammta $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/sólarhring (2-faldur og 0,03-faldur ráðlagður hámarksskammtur á grundvelli AUC fyrir valsartan og LBQ657, talið í þeirri röð). Á grundvelli lágrar tíðni vatnshöfuðs hjá fósttri, í tengslum við skammta sem höfðu eiturverkun fyrir móðurdýrið, sem fram kom í kaninum við skammt af sacubitril/valsartani $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/sólarhring, hefur lyfið vanskapandi áhrif. Fram kom afbrigðileiki í hjarta og æðum (einkum hjartastækkun) hjá kanínufóstrum við skammta sem ekki höfðu eiturverkanir á móðurdýrið (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/sólarhring). Lítilleg aukning á tveimur breytingum á beinagrind fósturs (vanskapaður bringubeinsliður, tvískipt beinmyndun í bringubeinslið (sternebra bipartite ossification)) kom fram hjá kaninum við 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/sólarhring skammt af sacubitril/valsartani. Aukaverkanir sacubitrils/valsartans á fósturvísa og fóstur eru vegna verkunar angíótensín viðtakablokka (sjá kafla 4.6).

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

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

Aðrar forklínískar niðurstöður

Sacubitril/valsartan

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

Sacubitril

Hjá ungum rottum sem fengu sacubitril (7 til 70 dögum eftir got) kom fram aldurstengd minnkun í þroska beinmassa og lengingu beina við u.þ.b. 2-falda AUC útsetningu fyrir virku umbrotsefni sacubitrils, LBQ657, byggt á klínískum skammti af sacubitrili/valsartani fyrir börn sem nam 3,1 mg/kg tvisvar á sólarhring. Verkunarhátturinn að baki þessum niðurstöðum hjá ungum rottum er ekki þekktur og þar af leiðandi er ekki vitað um vægi þeirra hvað börn varðar. Rannsókn hjá fullorðnum rottum sýndi aðeins minniháttar tímabundin hamlandi áhrif á steinefnabéttni beina en ekki á neina aðra þætti sem skipta máli fyrir vöxt beina, sem bendir ekki til neinna áhrifa sacubitrils á bein hjá fullorðnum sjúklingum við venjulegar aðstæður. Þó er ekki hægt að útiloka væga tímabundna truflun sacubitrils á upphaf gróanda eftir brot hjá fullorðnum. Klínískar upplýsingar varðandi börn (PANORAMA-HF rannsóknin) gáfu engar vísbendingar um að sacubitril/valsartan hefði áhrif á líkamsþyngd, hæð, ummál höfuðs eða tíðni beinbrota. Beinþéttni var ekki mæld í rannsókninni. Í langtímaupplýsingum hjá börnum (PANORAMA-HF OLE) var ekkert sem benti til aukaverkana sacubitrils/valsartans á (bein) vöxt eða tíðni beinbrota.

Valsartan

Hjá ungum rottum sem fengu valsartan (7 til 70 dögum eftir got) í skömmtum allt niður að 1 mg/kg/sólarhring urðu viðvarandi óafturkræfar breytingar á nýrum sem nýrnapiplaskemmd (stundum samfara drepi í þekjuvef nýrnapipla) og útvíkkun grindarhols. Nýrnabreytingarnar eru fyrirsjáanleg ýkt lyfjafræðileg áhrif ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka af gerð I; áhrifin koma fram ef rottur fá meðferð á fyrstu 13 dögum æviskeiðs. Tímabilið samsvarar 36 vikum meðgöngu hjá mönnum, sem gæti stundum varað í allt að 44 vikur eftir getnað hjá mönnum. Nýrnastarfsemi heldur áfram að þroskast fyrsta árið hjá mönnum. Þar af leiðandi er ekki hægt að útiloka klínískt vægi hjá börnum yngri en 1 árs, en forklínískar upplýsingar gefa ekki til kynna vandamál í tengslum við öryggi hjá börnum eldri en 1 árs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kyrniskjarni

Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Talkúm

Filmuhúð

Basísk bútýluð metakrýlatsamfjölliða
Talkúm
Sterínsýra
Natríumlárylsúlfat

Innihald hylkisskeljar

Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)

Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek

Skellakk

Própýlenglýkól

Rautt járnnoxíð (E172)

Ammoníakslausn (óblönduð)

Kalíumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PA/ál/PVC þynnur

Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

Pakkningastærðir: 60 hylki

Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

Pakkningastærðir: 60 hylki

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

Ef lyfið er notað handa börnum

Gefa þarf sjúklingum og umönnunaraðilum leiðbeiningar um að opna hylkið-/in varlega til að koma í veg fyrir að innihald hylkis hellist niður eða dreifist út í andrúmsloftið. Mælt er með að halda hylkinu uppréttu þannig að litaða lokið vísi upp og að toga lokið af botni hylkisins.

Strá þarf innihaldi hylkisins á eina eða tvær teskeiðar af mjúkri fæðu í litlu íláti.

Neyta þarf fæðunnar með kyrninu í tafarlaust.

Flegja skal tómum skeljum hylkisins tafarlaust.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

EU/1/15/1058/024

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

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

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Filmuhúðaðar töflur

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

Kyrni í hylkjum sem á að opna

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Þýskaland

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spánn

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKRA PAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Entresto 24 mg/26 mg filmhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

14 filmhúðaðar töflur
20 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
196 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur, fallist er á stytta heiti, ef þarf sökum tæknilegra ástæðna.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölpaðkning: 196 (7 paðkningar sem hver inniheldur 28) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/017 196 filmuhúðaðar töflur (7 pakkingar sem hver inniheldur 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur, fallist er á stytta heiti, ef þarf sökum tæknilegra ástæðna.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/017 196 filmuhúðaðar töflur (7 pakkningar sem hver inniheldur 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 24 mg/26 mg filmuhúðaðar töflur, fallist er á stytta heiti, ef þarf sökum tæknilegra ástæðna.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

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

1. HEITI LYFS

Entresto 24 mg/26 mg töflur
sacubitril/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKRA PAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Entresto 49 mg/51 mg filmhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

14 filmhúðaðar töflur
20 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
168 filmhúðaðar töflur
196 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur, fallist er á stytta heiti, ef þarf sökum tæknilegra ástæðna.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)****1. HEITI LYFS**

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking: 168 (3 þakkingar sem hver inniheldur 56) filmuhúðaðar töflur

Fjölþakking: 196 (7 þakkingar sem hver inniheldur 28) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/004	168 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar sem hver inniheldur 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmuhúðaðar töflur (7 pakkningar sem hver inniheldur 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur, fallist er á stytta heiti, ef þarf sökum tæknilegra ástæðna.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/004	168 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar sem hver inniheldur 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmuhúðaðar töflur (7 pakkningar sem hver inniheldur 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 49 mg/51 mg filmuhúðaðar töflur, fallist er á stytta heiti, ef þarf sökum tæknilegra ástæðna.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

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

1. HEITI LYFS

Entresto 49 mg/51 mg töflur
sacubitril/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA STAKRA PAKKNINGA****1. HEITI LYFS**

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD****Filmuhúðuð tafla**

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur, fallist er á stytta heiti, ef þarf sökum tæknilegra ástæðna.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking: 168 (3 þakkingar sem hver inniheldur 56) filmuhúðaðar töflur

Fjölþakking: 196 (7 þakkingar sem hver inniheldur 28) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur, fallist er á stytta heiti, ef þarf sökum tæknilegra ástæðna.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 97 mg/103 mg filmuhúðaðar töflur, fallist er á stytta heiti, ef þarf sökum tæknilegra ástæðna.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

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

1. HEITI LYFS

Entresto 97 mg/103 mg töflur
sacubitril/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKRA PAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylkjum sem á að opna
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 4 kyrni sem jafngildir 6,1 mg af sacubitrili og 6,4 mg af valsartani (sem sacubitril valsartan natríumsaltflétu).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í hylkjum sem á að opna

60 hylki sem hvert inniheldur 4 kyrni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Opnið hylkið og stráðið kyrninu yfir fæðu.
Gleypið ekki hylkin.
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/023

60 hylki sem hvert inniheldur 4 kyni

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 6 mg/6 mg kyni

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Entresto 6 mg/6 mg kyni í hylki
sacubitril/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Gleypið ekki hylkin.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKRA PAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylkjum sem á að opna
sacubitril/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 10 kyrni sem jafngildir 15,18 mg af sacubitrili og 16,07 mg af valsartani (sem sacubitril valsartan natríumsaltflétu).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í hylkjum sem á að opna

60 hylki sem hvert inniheldur 10 kyrni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Opnið hylkið og stráðið kyrninu yfir fæðu.
Gleypið ekki hylkin.
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1058/024 60 hylki sem hvert inniheldur 10 kyni

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Entresto 15 mg/16 mg kyni

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Entresto 15 mg/16 mg kyni í hylki
sacubitril/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Gleypið ekki hylkin.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

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

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Entresto og við hverju það er notað

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

Entresto er notað til meðferðar við ákveðinni tegund langvarandi hjartabilunar hjá fullorðnum, börnum og unglingum (eins árs og eldri).

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

2. Áður en byrjað er að nota Entresto

Ekki má nota Entresto

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sacubitrili, valsartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert að nota aðra tegund af lyfi sem kallast ACE-hemill (til dæmis enalapril, lisinopril eða ramipril), sem er notað við háum blóðþrýstingi eða hjartabilun. Ef þú hefur verið að nota ACE hemil skaltu bíða í 36 klst. eftir að þú tekur síðasta skammtinn áður en þú byrjar að nota Entresto (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Entresto“).
- ef þú hefur fengið aukaverkun sem kallast ofnæmisbjúgur (þroti í húð sem myndast hratt til dæmis í andliti, hálsi, hand- og fótleggjum sem getur verið lífshættulegt ef þroti í hálsi lokar öndunarveginum) meðan á meðferð með ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka (svo sem valsartan, telmisartan eða irbesartan) stóð.
- ef þú ert með sögu um ofnæmisbjúg sem er arfgengur eða af óþekktri ástæðu (sjálfvakinn).
- ef þú ert með sykursýki eða skerðingu á nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingsslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Entresto“).

- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- eftir 3. mánuð meðgöngu (sjá „Meðganga og brjóstagjöf“).

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- ef þú ert á meðferð með angíótensín viðtakablokka eða aliskireni (sjá „Ekki má nota Entresto“).
- ef þú hefur einhvern tímann fengið ofnæmisbjúg (sjá „Ekki má nota Entresto“ og kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú færð kviðverk, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur Entresto. Læknirinn mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka Entresto.
- ef þú ert með lágan blóðþrýsting eða ert að nota einhver önnur lyf sem lækka blóðþrýsting (til dæmis lyf sem auka þvagframleiðslu (þvagræsilyf)) eða ert með uppköst eða niðurgang, sérstaklega ef þú ert 65 ára eða eldri eða ef þú ert með nýrnasjúkdóm og lágan blóðþrýsting.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert með vökvaskort.
- ef þrengingar eru í nýrnaslagæðinni.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú finnur fyrir ofskynjunum, vænisyki eða breytingum á svefnvenjum meðan á töku Entresto stendur.
- ef þú ert með hátt gildi kalíums í blóði.
- ef þú ert með hjartabilun í flokki IV samkvæmt NYHA (getur ekki stundað hreyfingu án óþæginda og ert með einkenni jafnvel í hvíld).

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

Verið getur að læknirinn rannsaki magn kalíums og natríums í blóðinu með reglulegu millibili meðan á meðferð með Entresto stendur. Auk þess getur læknirinn athugað blóðþrýstinginn við upphaf meðferðar og þegar skammtar eru auknir.

Börn og unglingar

Ekki má nota lyfið hjá börnum yngri en 1 árs vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi. Hjá börnum eins árs og eldri sem vega minna en 40 kg er lyfið gefið sem kynni (í stað taflna).

Notkun annarra lyfja samhliða Entresto

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

- ACE hemlar. Ekki má taka Entresto með ACE hemlum. Ef þú hefur verið að taka ACE hemil skaltu bíða í 36 klst. eftir að þú tekur síðasta skammtinn af ACE hemlinum áður en þú byrjar að taka Entresto (sjá „Ekki má nota Entresto“). Ef þú hættir að taka Entresto skaltu bíða í 36 klst. eftir að þú tekur síðasta skammtinn af Entresto áður en þú byrjar að taka ACE hemil.
- önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við hjartabilun eða lágum blóðþrýstingi, svo sem angíótensín viðtakablokkar eða aliskiren (sjá „Ekki má nota Entresto“).
- sum lyf sem kallast statín og eru notuð til að draga úr of háu kólesteróli (til dæmis atorvastatín).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil eða avanafil sem eru lyf sem notuð eru við rístruflunum eða lungnaháþrýstingi.
- lyf sem auka magn kalíums í blóði. Þar með talið kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.

- verkjalyf af ákveðinni tegund sem kallast bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) eða sértækir cyclooxygenasa-2 (Cox-2) hemlar. Ef þú ert að nota eitthvert þessara lyfja má vera að lækinn vilji rannsaka nýrnastarfsemina þegar meðferð er hafin eða henni breytt (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- litíum, lyf sem notað er við sumum tegundum geðsjúkdóma.
- fúrósemíð, lyf sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast þvagræsilyf, sem eru notuð til að auka magn þvags sem þú myndar.
- nítróglýcerín, lyf sem notað er við hjartaöng.
- sumar tegundir sýklalyfja (rifamycin flokkur), ciclosporin (notað til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris) eða veiruhamlandi lyf eins og ritonavir (notað til meðferðar við HIV/alnæmi).
- metformin, lyf notað við sykursýki.

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

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

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

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

Brjóstagjöf

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

Akstur og notkun véla

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

Entresto inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 97 mg/103 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Entresto

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

Fullorðnir

Yfirleitt byrjar þú að taka 24 mg/26 mg eða 49 mg/51 mg töflu tvisvar á sólarhring (eina töflu að morgni og eina töflu að kvöldi). Læknirinn mun ákveða nákvæman upphafsskammt út frá lyfjunum sem þú hefur áður verið að nota, og blóðþrýstingi. Læknirinn mun síðan aðlaga skammtinn á 2-4 vikna fresti eftir því hvernig þú svarar meðferðinni þar til skammturinn sem hentar þér best finnst.

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

Börn og unglingar (eins árs og eldri)

Læknirinn mun ákveða upphafsskammtinn byggt á líkamsþyngd og öðrum þáttum, þ.m.t. lyfjum sem tekin voru áður. Læknirinn mun aðlaga skammtinn á 2-4 vikna fresti þar til ákjósanlegasta skammtinum er náð.

Gefa skal Entresto tvisvar á sólarhring (eina töflu að morgni og eina töflu að kvöldi).

Ekki á að nota Entresto filmuhúðaðar töflur hjá börnum sem vega minna en 40 kg. Entresto kyrni er fánlegt handa þessum sjúklingum.

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

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

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

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

Ef gleymist að taka Entresto

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

Ef hætt er að nota Entresto

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

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

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

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

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

- lágur blóðþrýstingur sem getur valdið einkennum eins og sundli og svima (lágþrýstingur).
- mikið magn kalíums í blóði kemur fram í blóðrannsókn
- minnkuð starfsemi nýrna (skert nýrnastarfsemi)

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

- hósti
- sundl
- niðurgangur
- lítið magn rauðra blóðfruma, kemur fram í blóðrannsóknnum (blóðleysi)
- þreyta
- (bráðaástand) nýrun starfa ekki nægilega vel (nýrnabilun),
- lítið magn kalíums í blóði, kemur fram í blóðrannsóknnum
- höfuðverkur
- yfirlið
- þróttleysi
- ógleði
- lágur blóðþrýstingur (sundl, svimi) þegar staðið er upp úr sitjandi eða liggjandi stöðu
- magabólgur (kviðverkur, ógleði)
- tilfinning um að allt hringsnúist (svimi)
- lítið magn blóðsykurs, kemur fram í blóðrannsóknnum

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

- ofnæmisviðbrögð með útbrotum og kláða
- sundl þegar staðið er upp úr sitjandi stöðu
- lítið magn natríums í blóði, kemur fram í blóðrannsóknnum.

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

- sjá, heyra eða finna eitthvað sem ekki er raunverulegt (ofskynjanir)
- breytingar á svefnvenjum (svefntruflanir)

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

- vænisyki
- ofnæmisjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- skyndilegir ósjálfráðir vöðvakippir (vöðvakykkir)

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Entresto

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Entresto inniheldur

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

Lýsing á útliti Entresto og pakkningastærðir

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

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

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskalaland

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylkjum sem á að opna
Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylkjum sem á að opna
sacubitril/valsartan

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Entresto og við hverju það er notað

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

Entresto er notað til meðferðar við ákveðinni tegund langvarandi hjartabilunar hjá börnum og unglingum (eins árs og eldri).

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

2. Áður en byrjað er að nota Entresto

Ekki má nota Entresto

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sacubitrili, valsartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú (eða barnið) ert að nota aðra tegund af lyfi sem kallast ACE-hemill (til dæmis enalapril, lisinopril eða ramipril), sem er notað við háum blóðþrýstingi eða hjartabilun. Ef þú hefur verið að nota ACE hemil skaltu bíða í 36 klst. eftir að þú tekur síðasta skammtinn áður en þú byrjar að nota Entresto (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Entresto“).
- ef þú (eða barnið) hefur fengið aukaverkun sem kallast ofnæmisbjúgur (þroti í húð sem myndast hratt til dæmis í andliti, hálsi, hand- og fótleggjum sem getur verið lífshættulegt ef þroti í hálsi lokar öndunarveginum) meðan á meðferð með ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka (svo sem valsartan, telmisartan eða irbesartan) stóð.
- ef þú (eða barnið) ert með sögu um ofnæmisbjúg sem er arfgengur eða af óþekktri ástæðu (sjálfvakinn).
- ef þú (eða barnið) ert með sykursýki eða skerðingu á nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingsslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Entresto“).

- ef þú (eða barnið) ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- eftir 3. mánuð meðgöngu (sjá „Meðganga og brjóstgjöf“).

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- ef þú (eða barnið) ert á meðferð með angíótensín viðtakablokka eða aliskireni (sjá „Ekki má nota Entresto“).
- ef þú (eða barnið) hefur einhvern tímann fengið ofnæmisþjág (sjá „Ekki má nota Entresto“ og kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú færð kviðverk, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur Entresto. Læknirinn mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka Entresto.
- ef þú (eða barnið) ert með lágan blóðþrýsting eða ert að nota einhver önnur lyf sem lækka blóðþrýsting (til dæmis lyf sem auka þvagframleiðslu (þvagræsilyf)) eða ert með uppköst eða niðurgang, sérstaklega ef þú ert 65 ára eða eldri eða ef þú ert með nýrnasjúkdóm og lágan blóðþrýsting.
- ef þú (eða barnið) ert með nýrnasjúkdóm.
- ef þú (eða barnið) ert með vökvaskort.
- ef þrengingar eru í nýrnaslagæðinni.
- ef þú (eða barnið) ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú (eða barnið) finnur fyrir ofskynjunum, vænisýki eða breytingum á svefnvenjum meðan á töku Entresto stendur.
- ef þú (eða barnið) ert með hátt gildi kalíums í blóði.
- ef þú (eða barnið) ert með hjartabilun í flokki IV samkvæmt NYHA (getur ekki stundað hreyfingu án óþæginda og ert með einkenni jafnvel í hvíld).

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

Verið getur að læknirinn rannsaki magn kalíums og natríums í blóðinu með reglulegu millibili meðan á meðferð með Entresto stendur. Auk þess getur læknirinn athugað blóðþrýstinginn við upphaf meðferðar og þegar skammtar eru auknir.

Börn (yngri en eins árs)

Ekki er mælt með notkun lyfsins fyrir börn yngri en eins árs. Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi notkun hjá börnum í þessum aldursflokki. Entresto filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar fyrir börn sem vega meira en 40 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Entresto

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

- ACE hemlar. Ekki má taka Entresto með ACE hemlum. Ef þú hefur verið að taka ACE hemil skaltu bíða í 36 klst. eftir að þú tekur síðasta skammtinn af ACE hemlinum áður en þú byrjar að taka Entresto (sjá „Ekki má nota Entresto“). Ef þú hættir að taka Entresto skaltu bíða í 36 klst. eftir að þú tekur síðasta skammtinn af Entresto áður en þú byrjar að taka ACE hemil.
- önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við hjartabilun eða lágu blóðþrýstingi, svo sem angíótensín viðtakablokkar eða aliskiren (sjá „Ekki má nota Entresto“).
- sum lyf sem kallast statín og eru notuð til að draga úr of háu kólesteróli (til dæmis atorvastatín).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil eða avanafil sem eru lyf sem notuð eru við rístruflunum eða lungnaháþrýstingi.
- lyf sem auka magn kalíums í blóði. Þar með talið kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumspandi lyf og heparín.

- verkjalyf af ákveðinni tegund sem kallast bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) eða sértækir cyclooxygenasa-2 (Cox-2) hemlar. Ef þú ert að nota eitthvert þessara lyfja má vera að lækningin vilji rannsaka nýrnastarfsemina þegar meðferð er hafin eða henni breytt (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- litíum, lyf sem notað er við sumum tegundum geðsjúkdóma.
- fúrósemíð, lyf sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast þvagræsilyf, sem eru notuð til að auka magn þvags sem þú myndar.
- nítróglýcerín, lyf sem notað er við hjartaöng.
- sumar tegundir sýklalyfja (rifamycin flokkur), ciclosporin (notað til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris) eða veiruhamlandi lyf eins og ritonavir (notað til meðferðar við HIV/alnæmi).
- metformin, lyf notað við sykursýki.

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

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

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

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

Brjóstagjöf

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

Akstur og notkun véla

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

Entresto inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 97 mg/103 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Entresto

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

Lækningin mun ákveða upphafsskammtinn byggt á líkamsþyngd og öðrum þáttum, þ.m.t. lyfjum sem tekin voru áður. Lækningin mun aðlaga skammtinn á 2-4 vikna fresti þar til ákjósanlegasta skammtinum er náð.

Gefa skal Entresto tvisvar á sólarhring (einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi).

Sjá upplýsingar um undirbúning og töku Entresto kynnis í notkunarleiðbeiningum.

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

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

Ef þú (eða barnið) hefur fyrir slysi tekið of mikið Entresto kyрни eða ef einhver annar hefur tekið inn kyрниð skaltu strax hafa samband við lækninn. Ef þú (eða barnið) finnur fyrir verulegu sundli og/eða yfirliði skaltu láta lækninn vita eins fljótt og hægt er og leggjast fyrir.

Ef gleymist að taka Entresto

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

Ef hætt er að nota Entresto

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

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

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

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

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

- lágur blóðþrýstingur sem getur valdið einkennum eins og sundli og svima (lágþrýstingur)
- mikið magn kalíums í blóði kemur fram í blóðrannsóknnum
- minnkuð starfsemi nýrna (skert nýrnastarfsemi)

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

- hósti
- sundl
- niðurgangur
- lítið magn rauðra blóðfruma, kemur fram í blóðrannsóknnum (blóðleysi)
- þreyta
- (bráðaástand) nýrun starfa ekki nægilega vel (nýrnabilun),
- lítið magn kalíums í blóði, kemur fram í blóðrannsóknnum
- höfuðverkur
- yfirlið
- þróttleysi
- ógleði
- lágur blóðþrýstingur (sundl, svimi) þegar staðið er upp úr sitjandi eða liggjandi stöðu
- magabólgur (kviðverkur, ógleði)

- tilfinning um að allt hringsnúist (svimi)
- lítið magn blóðsykurs, kemur fram í blóðrannsóknnum

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

- ofnæmisviðbrögð með útbrotum og kláða
- sundl þegar staðið er upp úr sitjandi stöðu
- lítið magn natríums í blóði, kemur fram í blóðrannsóknnum.

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

- sjá, heyra eða finna eitthvað sem ekki er raunverulegt (ofskynjanir)
- breytingar á svefnvenjum (svefntruflanir)

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

- vænisyki
- ofnæmisjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- skyndilegir ósjálfráðir vöðvakippir (vöðvakykkir)

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Entresto

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Entresto inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru sacubitril og valsartan.
 - Hvert Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylki sem á að opna (kyrni í hylki) inniheldur fjögur kyrni sem jafngildir 6,1 mg af sacubitrili og 6,4 mg af valsartani (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).
 - Hvert Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylki sem á að opna (kyrni í hylki) inniheldur tíu kyrni sem jafngildir 15,18 mg af sacubitrili og 16,07 mg af valsartani (sem sacubitril valsartan natríumsaltfléttu).
- Önnur innihaldsefni kynsisins eru örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða og talkúm.
- Innihaldsefni filmuhúðarinnar eru basísk bútýluð metakrílatsamfjölliða, talkúm, sterínsýra og natríumlárylsúlfat (sjá lok kafla 2 undir „Entresto inniheldur natríum“).

- Innihaldsefni hylkisskeljarinnar eru hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), járnnoxíð (gult) (E172) (eingöngu Entresto 15 mg/16 mg) og prentblek.
 - Innihaldsefni prentbleksins eru skellakk, própýlenglýkól, járnnoxíð (rautt) (E172), ammoníakslausn (óblönduð) og kalíumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Entresto og pakkningastærðir

Entresto 6 mg/6 mg kyrni er hvítt eða örlítið gulleitt, kringlótt, tvíkúpt, u.þ.b. 2 mm að þvermáli og kemur í hylki. Hylkið er með hvítu loki merktu „04“ með rauðum lit og gegnsæjum botni merktum „NVR“ með rauðum lit. Ör er prentuð á bæði botninn og lokið.

Entresto 15 mg/16 mg kyrni er hvítt eða örlítið gulleitt, kringlótt, tvíkúpt, u.þ.b. 2 mm að þvermáli og kemur í hylki. Hylkið er með gulu loki merktu „10“ með rauðum lit og gegnsæjum botni merktum „NVR“ með rauðum lit. Ör er prentuð á bæði botninn og lokið.

Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylkjum sem á að opna og Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylkjum sem á að opna fæst í pakkningum með 60 hylkjum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spánn

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 93 306 42 00

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Leiðbeiningar um notkun Entresto 6 mg/6 mg kyrni í hylkjum sem á að opna og Entresto 15 mg/16 mg kyrni í hylkjum sem á að opna

Til að tryggja að þú notir Entresto kyrnið á réttan hátt fyrir barnið er mikilvægt að fylgja leiðbeiningunum. Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn mun sýna þér hvernig á að gera það. Spyrðu viðkomandi ef einhverjar spurningar vakna.

Entresto kyrni kemur í hylkjum og fæst í tveimur styrkleikum: 6 mg/6 mg kyrni og 15 mg/16 mg kyrni. Hylkjunum er pakkað í þynnuspjöld. Þú færð annan eða báða styrkleika eftir þörfum barnsins.

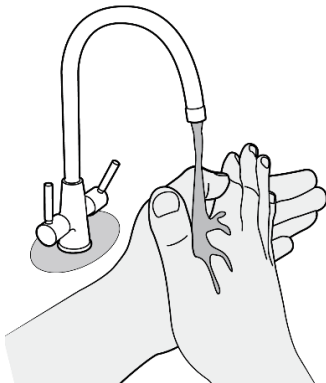
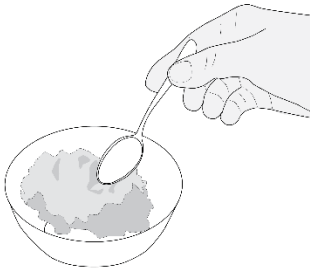
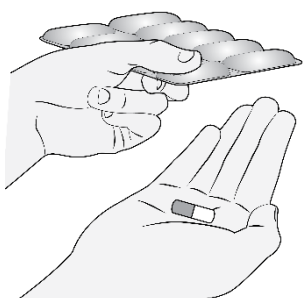
Hægt er að greina milli styrkleika eftir litnum á loki hylkisins og áletrun þess.

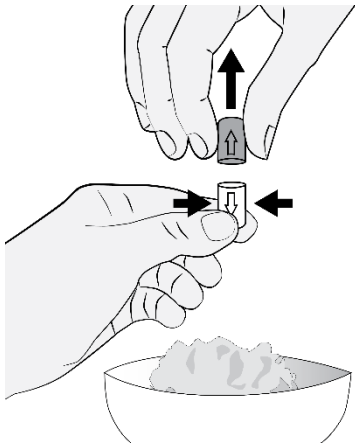
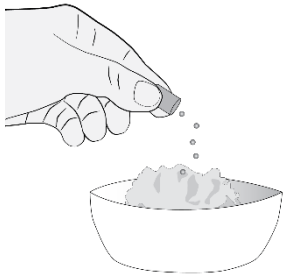
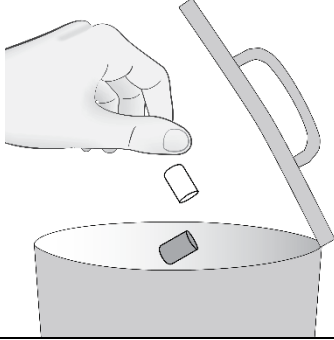
- Hylkið sem inniheldur 6 mg/6 mg kyrni er með hvítu loki og talan 04 er prentuð á það.
- Hylkið sem inniheldur 15 mg/16 mg kyrni er með gulu loki og talan 10 er prentuð á það.

Opna þarf hylkin sem innihalda Entresto kyrni fyrir notkun.

EKKI má gleypa hylkið í heilu lagi. EKKI má gleypa tómu skelina utan af hylkinu.

Ef þú notar báða styrkleikana af Entresto kyrni skaltu gæta þess að nota réttan fjölda af hylkjum af hverjum styrkleika samkvæmt leiðbeiningum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins.

Skref 1	• Þvoðu og þurrkaðu hendurnar	
Skref 2	• Settu eftirfarandi hluti á hreinan og sléttan flöt: ○ Lítil skál, bolli eða skeið með dálitlu magni af mjúkri fæðu sem barninu þykir góð. ○ Þynnuspjald/-spjöld með hylkjum sem innihalda Entresto kyrni. • Gakktu úr skugga um að þú sért með rétta(n) styrkleika af Entresto kyrni.	
Skref 3	• Þrýstu á þynnuna/þynnurnar til að losa hylkið/-n.	

Skref 4	Til að opna hylkið: • Haltu hylkinu uppréttu (láttu litaða lokið vísa upp) svo kyrnið liggi í botni hylkisins. • Haltu hylkinu yfir mjúku fæðunni. • Klíptu varlega í miðhlutann á hylkinu og togaðu örlítið í hann til að aðskilja hylkishlutana tvo. Gættu þess að hella ekki niður innihaldinu.	
Skref 5	• Tæmdu alveg hylkið með kyrninu í fæðuna. • Gættu þess að nota allt kyrnið. Endurtaktu skref 4 og 5 ef þörf er á fleiri en einu hylki fyrir ávísaðan skammt.	
Skref 6	Mataðu barnið tafarlaust með fæðunni sem inniheldur kyrnið og gættu þess að barnið klári hana. Gættu þess að barnið tyggi ekki kyrnið, til að koma í veg fyrir að bragðið breytist.	
Skref 7	Fleygðu tómum skeljum hylkisins.	

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir sacubitril / valsartan eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um útskilnað sacubitrils og valsartans í brjóstamjólk úr birtum gögnum, telur PRAC að útskilnaður sacubitrils í brjóstamjólk sé a.m.k. réttmætur möguleiki.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um vöðvayrki úr birtum gögnum, aukaverkanatilkynningum, þar með talið í sumum tilvikum nán tímatengsl og þess að einkennin gengu til baka þegar meðferð var hætt, telur PRAC að orsakatengsl milli sacubitrils/valsartans og vöðvayrkja séu a.m.k. réttmætur möguleiki.

PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda sacubitril/valsartan í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir sacubitril / valsartan telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda sacubitril / valsartan sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.