

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hjertesvikt hos voksne

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

Hjertesvikt hos barn

Entresto er indisert til behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med venstre ventrikel systolisk dysfunksjon hos barn og ungdom i alderen ett år eller eldre (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Generelle vurderinger

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

Biotilgjengeligheten av valsartankomponenten i Entresto er høyere enn biotilgjengeligheten av valsartan i andre markedsførte tablettformuleringer (se pkt. 5.2).

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

Hjertesvikt hos voksne

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

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

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

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

Hjertesvikt hos barn

Anbefalt dose for pediatriske pasienter er vist i tabell 1. Den anbefalte dosen skal tas oralt to ganger daglig. Dosen bør økes hver 2.-4. uke til måldose etter hva pasienten tolererer.

Entresto filmdrasjerte tabletter er ikke egnet for barn som veier mindre enn 40 kg. For disse pasientene er Entresto granulater tilgjengelig.

Tabell 1 Anbefalt dosetitrering

Pasientens vekt	Gis to ganger daglig			
	Halv startdose*	Startdose	Mellomdose	Måldose
Pediatriske pasienter under 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pediatriske pasienter minst 40 kg, under 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatriske pasienter minst 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Halv startdose anbefales for pasienter som ikke har brukt en ACE-hemmer eller ARB, eller som har brukt lave doser av disse legemidlene, pasienter som har nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) og pasienter som har moderat nedsatt leverfunksjon (se spesielle populasjoner).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg og 3,1 mg/kg henviser til den kombinerte mengden av sakubitriol og valsartan og gis som granulater.

Hos pasienter som ikke bruker en ACE-hemmer eller ARB, eller som bruker lave doser av disse legemidlene, anbefales det å halvere startdosen. Hos pediatriske pasienter som veier 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdose på 0,8 mg/kg to ganger daglig (gitt som granulater). Etter oppstart bør dosen økes til standard startdose i henhold til anbefalt dosetitrering i tabell 1 og justeres hver 3.-4. uke.

For eksempel bør en pediatrisk pasient som veier 25 kg og som ikke tidligere har brukt en ACE-hemmer, starte med halv standard startdose. Dette tilsvarer 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) to ganger daglig, gitt som granulater. Ved å runde opp til nærmeste antall fulle kapsler, tilsvarer dette 2 kapsler 6 mg/6 mg sakubitriol/valsartan to ganger daglig.

Behandlingen bør ikke startes opp hos pasienter med serum-kaliumnivå > 5,3 mmol/l eller med SBP < 5. persentil for pasientens alder. Dersom pasienten opplever toleranseproblemer (SBP < 5. persentil for pasientens alder, symptomatisk hypotensjon, hyperkalemi, nedsatt nyrefunksjon), anbefales det å justere samtidig brukte legemidler eller midlertidig nedtitrere eller seponere Entresto (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosen skal være i samsvar med nyrefunksjonen hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²).

Halve startdosen bør vurderes hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Da det er meget begrenset klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 5.1), bør Entresto brukes med forsiktighet og halve startdosen anbefales. Hos pediatriske pasienter som veier 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdose på 0,8 mg/kg to ganger daglig (gitt som granulater). Etter oppstart bør dosen økes i henhold til anbefalt dosetitrering hver 2.-4. uke.

Det finnes ingen erfaring med pasienter med terminal nyresykdom, og bruk av Entresto anbefales ikke.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejusteringer er ikke nødvendig når Entresto gis til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A).

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) eller med aspartataminotransferase (ASAT)/alaninaminotransferase (ALAT)-verdier mer enn to ganger den øvre grensen for normalverdier. Entresto bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene, og halve startdosen er anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pediatrike pasienter som veier 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdose på 0,8 mg/kg to ganger daglig (gitt som granulat). Etter oppstart bør dosen økes i henhold til anbefalt dosetitrering hver 2.-4. uke.

Entresto er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Entresto hos barn under 1 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Entresto kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Tablettene skal svelges med et glass vann. Det anbefales ikke å dele eller knuse tablettene.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Samtidig bruk av ACE-hemmere (se pkt. 4.4 og 4.5). Entresto må ikke administreres før 36 timer etter seponering av ACE-hemmer-behandlingen.
- Kjent angioødem i anamnesen i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hemmere eller ARB (se pkt. 4.4).
- Arvelig eller idiopatisk angioødem (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av legemidler som inneholder aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase (se pkt. 4.2)
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

- Kombinasjonen sakubitril/valsartan sammen med en ACE-hemmer er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem (se pkt. 4.3). Sakubitril/valsartan må ikke startes opp før 36 timer etter at siste dose med ACE-hemmer er tatt. Dersom behandling med sakubitril/valsartan avbrytes, må ikke ACE-hemmer-behandlingen startes opp før 36 timer etter siste dose med sakubitril/valsartan (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).
- Kombinasjonen sakubitril/valsartan sammen med en direkte reninhemmer slik som aliskiren er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Kombinasjonen sakubitril/valsartan sammen med legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3 og 4.5).
- Entresto inneholder valsartan, og bør derfor ikke gis sammen med et annet legemiddel inneholdende ARB (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hypotensjon

Behandling skal ikke initieres med mindre SBP er ≥ 100 mmHg for voksne pasienter eller ≥ 5 . persentil SBP for den pediatrike pasientens alder. Pasienter med SBP under disse verdiene ble ikke undersøkt (se pkt. 5.1). I kliniske studier har tilfeller av symptomatisk hypotensjon blitt rapportert hos voksne pasienter behandlet med sakubitril/valsartan (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter ≥ 65 år, pasienter med nyresykdom og pasienter med lavt SBP (< 112 mmHg). Ved behandlingsstart eller under dosetitrering med sakubitril/valsartan, bør blodtrykket kontrolleres rutinemessig. Dersom hypotensjon oppstår, anbefales midlertidig nedtitrering eller seponering av sakubitril/valsartan (se pkt. 4.2). Dosejustering av diuretika, samtidig administrering med antihypertensiva og behandling av andre årsaker til hypotensjon (f.eks. hypovolemi) bør vurderes. Det er høyere sannsynlighet for at symptomatisk hypotensjon oppstår dersom pasienten har nedsatt væskevolum, f.eks. på grunn av behandling med diuretika, saltfattig diett, diaré eller oppkast. Hyponatremi og/eller hypovolemi bør korrigeres før oppstart av behandling med sakubitril/valsartan. En slik korrigering må imidlertid veies nøye opp mot risikoen for «volume overload».

Nedsatt nyrefunksjon

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

Forverret nyrefunksjon

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

Hyperkalemi

Behandling skal ikke initieres dersom serum-kaliumnivået er $> 5,4$ mmol/l hos voksne pasienter og $> 5,3$ mmol/l hos pediatrike pasienter. Bruk av sakubitril/valsartan kan være forbundet med økt risiko for hyperkalemi, selv om hypokalemi også kan forekomme (se pkt. 4.8). Det anbefales at serumkalium overvåkes, spesielt hos pasienter med risikofaktorer slik som nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus eller hypoaldosteronisme eller hos de som står på en diett med høyt kalium eller på minerkortikoidantagonister (se pkt. 4.2). Hvis pasienter opplever klinisk signifikant hyperkalemi, anbefales justering av legemidler som gis samtidig, eller midlertidig nedtitrering eller seponering. Hvis serum-kaliumnivået er $> 5,4$ mmol/l, bør seponering av Entresto vurderes.

Angioødem

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

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

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

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

Pasienter med nyrearteriestenose

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

Pasienter med New York Heart Association (NYHA)-klasse IV

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

B-type natriuretisk peptid (BNP)

BNP er ikke en egnet biomarkør av hjertesvikt hos pasienter behandlet med sakubitril/valsartan fordi det er et neprilysinsubstrat (se pkt. 5.1).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Psykiatriske lidelser

Psykiatriske hendelser, slik som hallusinasjoner, paranoia og søvnforstyrrelser i sammenheng med psykotiske hendelser, har blitt forbundet med bruk av sakubitril/valsartan. Dersom en pasient opplever slike hendelser, bør det vurderes å seponere behandlingen med sakubitril/valsartan.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på 97 mg/103 mg, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner som fører til en kontraindikasjon

ACE-hemmere

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

Aliskiren

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

Interaksjoner som fører til at samtidig bruk ikke anbefales

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

Interaksjoner som krever forsiktighet

OATP1B1- og OATP1B3-substrater, f.eks. statiner

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

PDE5-hemmere, inkludert sildenafil

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

Kalium

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika (triamteren, amilorid), mineralkortikoide antagonister (f.eks. spironolakton, eplerenon), kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler (slik som heparin) kan medføre økninger i serumkalium, og til økninger i serumkreatinin. Overvåkning av serumkalium anbefales dersom sakubitril/valsartan gis sammen med disse midlene (se pkt. 4.4).

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

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

Litium

Det er rapportert om reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet ved samtidig administrering av litium og ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert sakubitril/valsartan. Det er derfor ikke anbefalt å bruke denne kombinasjonen. Dersom denne kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye overvåking av litiumnivåene i serum. Hvis det gis også et diuretikum, kan risikoen for litiumtoksisitet øke ytterligere.

Furosemid

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

Nitrater, f.eks. nitroglyserin

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

OATP- og MRP2-transportproteiner

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

Metformin

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

Ingen signifikant interaksjon

Ingen klinisk relevante interaksjoner ble observert når sakubitril/valsartan ble gitt samtidig med digoksin, warfarin, hydroklortiazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol eller en kombinasjon av levonorgestrel/etinylostradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Valsartan

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

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

Sakubitril

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

Sakubitril/valsartan

Det finnes ingen data på bruk av sakubitril/valsartan hos gravide kvinner. Dyrestudier med sakubitril/valsartan har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos voksne under behandling med sakubitril/valsartan var hypotensjon (17,6 %), hyperkalemi (11,6 %) og nedsatt nyrefunksjon (10,1 %) (se pkt. 4.4). Angioødem ble rapportert hos pasienter behandlet med sakubitril/valsartan (0,5 %) (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

Bivirkningstabell

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

Tabell 2 Liste over bivirkninger

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

*Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

**Inkludert auditive og visuelle hallusinasjoner

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Angioødem

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

Hyperkalemi og serumkalium

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

Blodtrykk

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

Nedsatt nyrefunksjon

I PARADIGM-HF ble nedsatt nyrefunksjon rapportert hos 10,1 % av pasientene behandlet med sakubitril/valsartan og 11,5 % av pasientene behandlet med enalapril.

Pediatrik populasjon

I PANORAMA-HF-studien ble sikkerheten av sakubitril/valsartan vurdert i en randomisert, aktivt kontrollert 52-ukers studie med 375 pediatriske pasienter med hjertesvikt i alderen 1 måned til < 18 år sammenlignet med enalapril. Sikkerhetsprofilen som ble sett hos pediatriske pasienter i alderen 1 måned til < 18 år som ble behandlet med sakubitril/valsartan, var tilsvarende den som ble sett hos voksne pasienter. Det var begrensede sikkerhetsdata hos pasienter i alderen 1 måned til < 1 år.

Det er begrensede sikkerhetsdata tilgjengelig hos pediatriske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

På grunn av høy proteinbinding er det usannsynlig at legemidlet kan fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet; angiotensin II-reseptorblokkere (ARBs), andre kombinasjoner, ATC-kode: C09DX04

Virkningsmekanisme

Sakubitril/valsartan utøver virkningsmekanismen for en angiotensinreseptor-neprilysinhemmer ved å hemme neprilysin (nøytral endopeptidase; NEP) via LBQ657, den aktive metabolitten til produret sakubitril, og samtidig blokkere angiotensin II type-1 (AT1)-reseptoren via valsartan.

Sakubitril/valsartans komplementære kardiovaskulære fordel hos pasienter med hjertesvikt forklares med at peptider som blir degradert av neprilysin, slik som natriuretiske peptider (NP), økes ved hjelp av LBQ657, samtidig med at effektene av angiotensin II hemmes ved hjelp av valsartan. NP utøver sin virkning ved å aktivere membranbundet guanylylsyklase-koblede reseptorer, noe som fører til økte konsentrasjoner av den sekundære budbringeren syklisk guanosinmonofosfat (cGMP), hvilket kan resultere i vasodilatasjon, natriurese og diurese, økt glomerulær filtrasjonshastighet og økt renal blodgjennomstrømning, hemming av renin- og aldosteronfrigjøring, reduksjon av sympatisk aktivitet, og anti-hypertrofisk og anti-fibrotisk virkning.

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

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske effektene av sakubitril/valsartan ble undersøkt etter administrering av enkeltdose og flere doser hos friske frivillige og hos pasienter med hjertesvikt, og stemmer overens med samtidig neprilysinhemming og blokkering av RAAS. I en 7-dagers valsartankontrollert studie hos pasienter med redusert ejsjonsfraksjon (HFrEF), førte administrering av sakubitril/valsartan til en initiell økning i natriurese, økt urin-cGMP, og reduserte plasmanivåer av «mid-regional pro-atrial natriuretic peptide» (MR-proANP) og «N-terminal prohormone brain natriuretic peptide» (NT-proBNP) sammenlignet med valsartan. I en 21-dagers studie hos HFrEF pasienter, økte sakubitril/valsartan signifikant urin-ANP og -cGMP samt plasma-cGMP, og reduserte plasma-NT-proBNP, aldosteron og endotelin-1 sammenlignet med baseline. AT1-reseptoren ble også blokkert, vist ved økt reninaktivitet i plasma og økte reninkonsentrasjoner i plasma. I studien PARADIGM-HF reduserte sakubitril/valsartan plasma-NT-proBNP og økte plasma-BNP og urin-cGMP sammenlignet med enalapril. I PANORAMA-HF-studien ble det sett en reduksjon i NT-proBNP ved uke 4 og 12 for sakubitril/valsartan (40,2 % og 49,8 %) og enalapril (18,0 % og 44,9 %) sammenlignet med baseline. NT-proBNP-nivået fortsatte å synke gjennom studien, med en reduksjon på 65,1 % for sakubitril/valsartan og 61,6 % for enalapril ved uke 52 sammenlignet med baseline. BNP er ikke en egnet biomarkør for hjertesviktpasienter behandlet med sakubitril/valsartan fordi BNP er et substrat for neprilysin (se pkt. 4.4). NT-proBNP er ikke et substrat for neprilysin, og er derfor en mer egnet biomarkør.

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

Neprilysin er et av flere enzymer involvert i utskillelse av amyloid-beta (A-beta) fra hjernen og cerebrospinalvæsken (CSF). Administrering av sakubitril/valsartan 194 mg sakubitril/206 mg valsartan én gang daglig i to uker hos friske frivillige ble forbundet med økning i CSF A β 1-38 sammenlignet med placebo; det var ingen endringer i konsentrasjonene av CSF A-beta1-40 og 1-42. Den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent (se pkt. 5.3).

Klinisk effekt og sikkerhet

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

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, den pivotale fase 3-studien, var en multinasjonal, randomisert, dobbeltblind studie med 8 442 pasienter hvor sakubitril/valsartan ble sammenlignet med enalapril, begge ble gitt til voksne pasienter med kronisk hjertesvikt, NYHA klasse II-IV og redusert ejeksjonsfraksjon (venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon [LVEF] ≤ 40 %, senere endret til ≤ 35 %) i tillegg til annen hjertesviktbehandling. Det primære endepunktet var kombinasjonen av kardiovaskulær (CV) død eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt (HF). Pasienter med SBP < 100 mmHg, alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) og alvorlig nedsatt leverfunksjon ble ekskludert ved screening, og derfor ikke prospektivt undersøkt.

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

Pasientene skulle avbryte den eksisterende behandlingen med ACE-hemmer eller ARB og gå inn i en sekvensiell enkeltblind run-in-periode hvor de fikk behandling med enalapril 10 mg to ganger daglig, etterfulgt av en enkeltblind behandling med sakubitril/valsartan 100 mg to ganger daglig, økt til 200 mg to ganger daglig (se pkt. 4.8 for seponering i denne perioden). Deretter ble de randomisert til den dobbeltblinde perioden av studien, hvor de fikk enten sakubitril/valsartan 200 mg eller enalapril 10 mg to ganger daglig [sakubitril/valsartan (n = 4 209); enalapril (n = 4 233)].

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

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

Sakubitril/valsartan var overlegen overfor enalapril, hvor risiko for kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt ble redusert til 21,8 % sammenlignet med 26,5 % for pasienter behandlet med enalapril. Den absolutte risikoreduksjonen for det kombinerte endepunktet kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt var 4,7 %, 3,1 % alene for kardiovaskulær død, og 2,8 % alene for første sykehusinnleggelse. Den relative risikoreduksjonen var 20 % versus enalapril (se tabell 3). Denne effekten ble observert tidlig og ble opprettholdt gjennom hele studieperioden (se figur 1). Begge komponentene bidro til risikoreduksjon. Plutselig død utgjorde 45 % av de kardiovaskulære dødsfallene og ble redusert med 20 % hos pasienter behandlet med sakubitril/valsartan sammenlignet med pasienter behandlet med enalapril (hazard ratio [HR] 0,80, p = 0,0082). Pumpesvikt utgjorde 26 % av de kardiovaskulære dødsfallene og ble redusert med 21 % hos pasienter behandlet med sakubitril/valsartan sammenlignet med pasienter behandlet med enalapril (HR 0,79, p = 0,0338).

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

Sakubitril/valsartan forbedret overlevelse med en signifikant reduksjon i total dødelighet på 2,8 % (sakubitril/valsartan, 17 %, enalapril, 19,8 %). Den relative risikoreduksjonen var 16 % sammenlignet med enalapril (se tabell 3).

Tabell 3 Behandlingseffekt for det primært sammensatte endepunktet, dets komponenter og total dødelighet i løpet av en median oppfølging på 27 måneder

	Sakubitril/ valsartan N = 4 187 [#] n (%)	Enalapril N = 4 212 [#] n (%)	Hazard ratio (95 % KI)	Relativ risiko- reduksjon	p-verdi ***
Primært sammensatt endepunkt av CV død og sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,000002
Individuelle komponenter av det primære sammensatte endepunktet					
CV død**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Første sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Sekundært endepunkt					
Total dødelighet	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

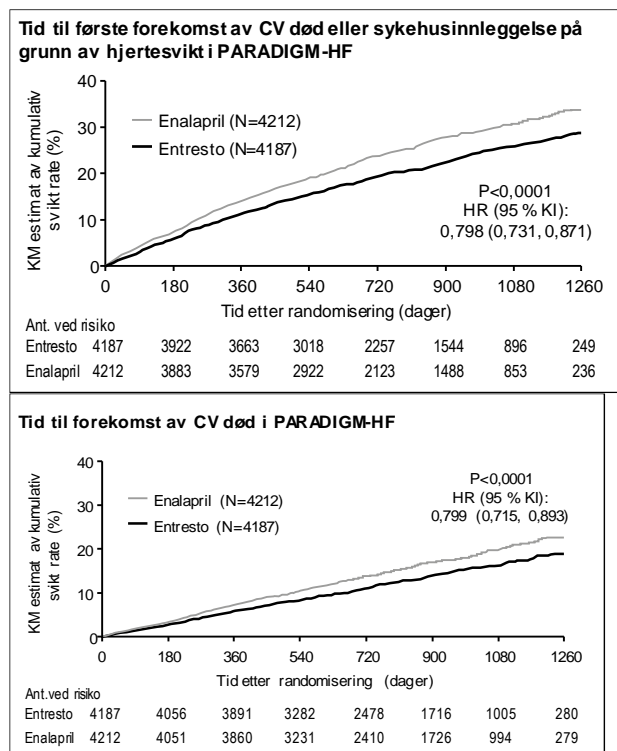
*Det primære endepunktet ble definert som tiden til første hendelse av CV død eller sykehusinnleggelse for HF.

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

***Ensidig p-verdi

[#] Fullstendig analysesett

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



TITRATION

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

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

Pediatrik populasjon

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, en fase 3-studie, var en multinasjonalt, randomisert, dobbeltblindet studie som sammenlignet sakubitril/valsartan og enalapril hos 375 pediatriske pasienter i alderen 1 måned til < 18 år med hjertesvikt som følge av systemisk venstre ventrikel systolisk dysfunksjon (LVEF $\leq 45\%$ eller fractional shortening $\leq 22,5\%$). Det primære målet var å fastslå om sakubitril/valsartan var overlegent overfor enalapril hos pediatriske hjertesviktpasienter over en 52-ukers behandlingsperiode basert på et «global rank» endepunkt. Det primære «global rank»-endepunktet ble utledet ved å rangere pasienter (fra verste til beste utfall) ut fra kliniske hendelser som død, oppstart av mekanisk livsstøtte, oppføring på hasteliste for hjertetransplantasjon, forverret hjertesvikt, mål på funksjonell kapasitet (NYHA/ROSS-score) og pasientrapporterte symptomer for hjertesvikt (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pasienter med systemiske høyre ventrikler eller enkeltventrikler og pasienter med restriktiv eller hypertrofisk kardiomyopati ble ekskludert fra studien. Målet for vedlikeholdsdosen med sakubitril/valsartan var 2,3 mg/kg to ganger daglig hos pediatriske pasienter i alderen 1 måned til < 1 år og 3,1 mg/kg to ganger daglig hos pasienter i alderen 1 til < 18 år med en maksimal dose på 200 mg to ganger daglig. Målet for vedlikeholdsdosen med enalapril var 0,15 mg/kg to ganger daglig hos pediatriske pasienter i alderen 1 måned til < 1 år og 0,2 mg/kg to ganger daglig hos pasienter i alderen 1 til < 18 år med en maksimal dose på 10 mg to ganger daglig.

I studien var 9 pasienter i alderen 1 måned til < 1 år, 61 pasienter var i alderen 1 år til < 2 år, 85 pasienter var i alderen 2 til < 6 år og 220 pasienter var i alderen 6 til < 18 år. Ved baseline var 15,7 % av pasientene i NYHA/ROSS-klasse I, 69,3 % var i klasse II, 14,4 % var i klasse III og 0,5 % var i klasse IV. Gjennomsnittlig LVEF var 32 %. De vanligste underliggende årsakene til hjertesvikt var relatert til kardiomyopati (63,5 %). Før deltakelse i studien var pasientenes vanligste behandlinger ACE-hemmere/ARB (93 %), beta-blokkere (70 %), aldosteronantagonister (70 %) og diuretika (84 %).

Mann-Whitney-odds for det primære «global rank»-endepunktet var 0,907 (95 % KI 0,72, 1,14), numerisk i favør sakubitril/valsartan (se tabell 4). Sakubitril/valsartan og enalapril utviste sammenlignbare klinisk relevante forbedringer av de sekundære endepunktene NYHA/ROSS-klasse og endring i PGIS-score sammenlignet med baseline. Ved uke 52 var endringer i NYHA/ROSS-funksjonsklasse fra baseline som følger: forbedret hos 37,7 % og 34,0 %; uendret hos 50,6 % og 56,6 %; forverret hos 11,7 % og 9,4 % av pasientene for henholdsvis sakubitril/valsartan og enalapril. Tilsvarende var endringer i PGIS-score fra baseline som følger: forbedret hos 35,5 % og 34,8 %; uendret hos 48,0 % og 47,5 %; forverret hos 16,5 % og 17,7 % av pasientene for henholdsvis sakubitril/valsartan og enalapril. NT-proBNP var betraktelig redusert fra baseline i begge behandlingsgruppene. Graden av reduksjon av NT-proBNP med Entresto var tilsvarende den som ble sett hos voksne hjertesviktpasienter i PARADIGM-HF. Ettersom sakubitril/valsartan forbedret utfall og reduserte NT-proBNP i PARADIGM-HF, ble reduksjonene i NT-proBNP sammen med de symptomatiske og funksjonelle forbedringene fra baseline sett i PANORAMA-HF vurdert til å være et rimelig grunnlag for å anta klinisk nytte hos pediatriske hjertesviktpasienter. I gruppen med pasienter under 1 år var det for få pasienter til å evaluere effekten av sakubitril/valsartan.

Tabell 4 Behandlingseffekt for det primære «global rank»-endepunktet i PANORAMA-HF

	Sakubitril/valsartan N = 187	Enalapril N = 188	Behandlingseffekt
«Global rank» primært endepunkt	Sannsynlighet for gunstig utfall (%)*	Sannsynlighet for gunstig utfall (%)*	Odds** (95 % KI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

*Sannsynligheten for et gunstig utfall eller Mann-Whitney-sannsynlighet (MWP) for gitt behandling ble estimert ut fra prosentandelen av «wins» i parvise sammenligninger av global rank score mellom pasienter behandlet med sakubitril/valsartan versus pasienter behandlet med enalapril (hver høyere score teller som en «win» og hver like score teller som en halv «win»).

**Mann-Whitney-odds ble beregnet som estimert MWP for enalapril delt på estimert MWP for sakubitril/valsartan, med odds < 1 i favør sakubitril/valsartan og > 1 i favør enalapril.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Voksenpopulasjon

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Metabolismestudier *in vitro* tyder på at potensialet for CYP450-baserte legemiddelinteraksjoner er lavt da sakubitril/valsartan metaboliseres i begrenset grad via CYP450-enzymmer. Sakubitril/valsartan hverken induserer eller inhiberer CYP450-enzymmer.

Eliminasjon

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon økte eksponeringen av sakubitril med 1,5- og 3,4 ganger, LBQ657 ble økt med 1,5- og 1,9 ganger, og valsartan økte med henholdsvis 1,2 ganger og 2,1 ganger, sammenlignet med matchende friske frivillige. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, økte imidlertid eksponeringene av frie konsentrasjoner av LBQ657 med henholdsvis 1,47 og 3,08 ganger, og eksponeringen av frie konsentrasjoner av valsartan økte med henholdsvis 1,09 ganger og 2,20 ganger, sammenlignet med matchende friske frivillige. Sakubitril/valsartan har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kjønn

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

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til sakubitril/valsartan ble evaluert hos pediatrike hjertesviktpasienter i alderen 1 måned til < 1 år og 1 år til < 18 år og indikerte at den farmakokinetiske profilen til sakubitril/valsartan hos pediatrike pasienter og voksne pasienter er lik.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Fertilitet, reproduksjon og utvikling

Sakubitril/valsartan-behandling under organogennese førte til økt embryoføtal dødelighet hos rotter ved doser ≥ 49 mg sakubitril/51 mg valsartan/kg/dag ($\leq 0,72$ ganger maksimalt anbefalt dose hos mennesker [MRHD] vurdert ut ifra AUC) og kaniner ved doser $\geq 4,9$ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag (2- og 0,03 ganger MRHD vurdert ut ifra AUC for henholdsvis valsartan og LBQ657). Basert på en lav forekomst av føtalt hydrocefalus, som er forbundet med maternale toksiske doser og som ble observert hos kaniner ved sakubitril/valsartan-doser på $\geq 4,9$ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag, er det teratogent. Kardiovaskulære misdannelser (hovedsakelig kardiomegali) ble observert hos kaninfostre ved ikke-toksiske doser hos morddyret (1,46 mg sakubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag). En mild økning i to fosterskjelettendringer (misdannede sternebrae, tvedelt ossifikasjon av sternebrae) ble observert hos kaniner ved en sakubitril/valsartan-dose på 4,9 mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. De uheldige embryoføtale effektene av sakubitril/valsartan er relatert til angiotensin reseptorantagonist-aktiviteten (se pkt. 4.6).

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

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

Andre prekliniske funn

Sakubitril/valsartan

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

Sakubitril

Det var en reduksjon i utvikling av aldersrelatert benmasse og benforlengelse hos unge rotter behandlet med sakubitril (postnatale dager 7-70). Dette forekom ved omtrent dobbel AUC-eksponering for den aktive metabolitten til sakubitril, LBQ657, ut fra den pediatrike kliniske dosen av sakubitril/valsartan på 3,1 mg/kg to ganger daglig. Mekanismen bak disse funnene hos unge rotter og relevansen til den pediatrike populasjonen blant mennesker er ikke kjent. En studie med voksne rotter viste kun en minimal forbigående hemmende effekt på bentetthet, men ikke på noen andre parametere som er relevante for benvekst, hvilket, under normale forhold, ikke antyder noen relevant effekt av sakubitril på ben hos voksne pasientgrupper. En lett forbigående forstyrrelse av sakubitril i tidlig fase av bruddheling hos voksne kan imidlertid ikke utelukkes. Kliniske data hos pediatrike pasienter (PANORAMA-HF-studien) viste ikke at sakubitril/valsartan påvirket kroppsvekt, høyde, hodeomkrets eller frakturnrate. Bentetthet ble ikke målt i studien. Pediatrike langtidsdata på (ben)vekst og frakturnrate er imidlertid ikke tilgjengelige.

Valsartan

Så lave doser som 1 mg/kg/dag valsartan hos unge behandlede rotter (postnatale dager 7-70), produserte vedvarende irreversible nyreforandringer som bestod av tubulær nefropati (noen ganger ledsaget av tubulær epitel nekrose) og utvidelse av bekken. Disse nyreforandringene representerer en forventet forsterket farmakologisk effekt av ACE-hemmere og angiotensin II type 1-blokkere; slike effekter ble observert hvis rottene ble behandlet i løpet av de første 13 dagene etter fødsel. Denne perioden sammenfaller med 36 uker av svangerskapet hos mennesker, som til tider kan forlenges til 44 uker etter befruktning hos mennesker. Funksjonell nyremodning er en pågående prosess i menneskers første leveår. Det kan derfor ikke utelukkes at det er klinisk relevant hos pasienter under 1 år. Prekliniske data indikerer ingen sikkerhetsbekymringer for pediatriske pasienter som er eldre enn 1 år.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

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

Filmdrasjering

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC-blistere.

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter

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

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/15/1058/005-007

EU/1/15/1058/014-016

EU/1/15/1058/021-022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2015

Dato for siste fornyelse: 25. juni 2020

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsler som åpnes
Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsler som åpnes

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsler som åpnes

Hver kapsel inneholder fire granulat-korn tilsvarende 6,1 mg sakubitriil (sacubitril) og 6,4 mg valsartan (som sakubitriil-valsartan-natriumsaltkompleks).

Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsler som åpnes

Hver kapsel inneholder ti granulat-korn tilsvarende 15,18 mg sakubitriil (sacubitril) og 16,07 mg valsartan (som sakubitriil-valsartan-natriumsaltkompleks).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat i kapsler som åpnes (granulat i kapsel)

Granulat-kornene er hvite til svakt gule i fargen og runde, bikonvekse i form og omtrent 2 mm i diameter. De kommer i en hard kapsel som må åpnes før administrering.

Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsler som åpnes

Kapselen består av en hvitfarget topp merket med «04» i rødt, og en transparent bunn merket med «NVR» i rødt. Det er printet en pil på både bunnen og toppen.

Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsler som åpnes

Kapselen består av en gul-farget topp merket med «10» i rødt, og en transparent bunn merket med «NVR» i rødt. Det er printet en pil på både bunnen og toppen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Hjertesvikt hos barn

Entresto er indisert til behandling av symptomatisk kronisk hjertesvikt med venstre ventrikel systolisk dysfunksjon hos barn og ungdom i alderen ett år eller eldre (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Generelle vurderinger

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

Biotilgjengeligheten av valsartankomponenten i Entresto er høyere enn biotilgjengeligheten av valsartan i andre markedsførte tablettformuleringer (se pkt. 5.2).

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

Hjertesvikt hos barn

Anbefalt dose for pediatriske pasienter er vist i tabell 1. Den anbefalte dosen skal tas oralt to ganger daglig. Dosen bør økes hver 2.-4. uke til måldose etter hva pasienten tolererer.

Laveste anbefalte dose er 6 mg/6 mg. Dosen kan rundes opp eller ned til den nærmeste kombinasjonen av hele kapsler på 6 mg/6 mg og/eller 15 mg/16 mg. Ved avrunding av dosen opp eller ned under opptitreringsfasen, bør man passe på at det skjer en progressiv økning opp til måldosen.

For pasienter som veier mer enn 40 kg, kan Entresto filmdrasjerte tabletter brukes.

Tabell 1 Anbefalt dosetitrering

Pasientens vekt	Gis to ganger daglig			
	Halv startdose*	Startdose	Mellomdose	Måldose
Pediatriske pasienter under 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pediatriske pasienter minst 40 kg, under 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatriske pasienter minst 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Halv startdose anbefales for pasienter som ikke har brukt en ACE-hemmer eller ARB, eller som har brukt lave doser av disse legemidlene, pasienter som har nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²) og pasienter som har moderat nedsatt leverfunksjon (se spesielle populasjoner).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg og 3,1 mg/kg henviser til den kombinerte mengden av sakubitril og valsartan og gis som granulat.

Hos pasienter som ikke bruker en ACE-hemmer eller ARB, eller som bruker lave doser av disse legemidlene, anbefales det å halvere startdosen. Hos pediatriske pasienter som veier 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdose på 0,8 mg/kg to ganger daglig (gitt som granulat). Etter oppstart bør dosen økes til standard startdose i henhold til anbefalt dosetitrering i tabell 1 og justeres hver 3.-4. uke.

For eksempel bør en pediatrisk pasient som veier 25 kg og som ikke tidligere har brukt en ACE-hemmer, starte med halv standard startdose. Dette tilsvarer 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) to ganger daglig, gitt som granulat. Ved å runde opp til nærmeste antall fulle kapsler, tilsvarer dette 2 kapsler 6 mg/6 mg sakubitril/valsartan to ganger daglig.

Behandlingen bør ikke startes opp hos pasienter med serum-kaliumnivå > 5,3 mmol/l eller med systolisk blodtrykk (SBP) < 5. persentil for pasientens alder. Dersom pasienten opplever toleranseproblemer (SBP < 5. persentil for pasientens alder, symptomatisk hypotensjon, hyperkalemi, nedsatt nyrefunksjon), anbefales det å justere samtidig brukte legemidler eller midlertidig nedtitrere eller seponere Entresto (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²).

Halve startdosen bør vurderes hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Da det er meget begrenset klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 5.1), bør Entresto brukes med forsiktighet og halve startdosen anbefales. Hos pediatriske pasienter som veier 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdose på 0,8 mg/kg to ganger daglig. Etter oppstart bør dosen økes i henhold til anbefalt dosetitrering hver 2.-4. uke.

Det finnes ingen erfaring med pasienter med terminal nyresykdom, og bruk av Entresto anbefales ikke.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejusteringer er ikke nødvendig når Entresto gis til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A).

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) eller med aspartataminotransferase (ASAT)-/alaninaminotransferase (ALAT)-verdier mer enn to ganger den øvre grensen for normalverdier. Entresto bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene, og halve startdosen er anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pediatriske pasienter som veier 40 kg til under 50 kg, anbefales en startdose på 0,8 mg/kg to ganger daglig. Etter oppstart bør dosen økes i henhold til anbefalt dosetitrering hver 2.-4. uke.

Entresto er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Entresto hos barn under 1 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Entresto granulat administreres ved å åpne kapselen og drysse innholdet på en liten mengde myk mat (1 til 2 teskjeer). Mat med granulatet må inntas umiddelbart. Pasienter kan få kapsler på enten 6 mg/6 mg (hvit topp) eller 15 mg/16 mg (gul topp) eller begge for å nå den nødvendige dosen (se pkt. 6.6). Kapselen skal ikke svelges. Det tomme kapselskallet skal kastes etter bruk og ikke svelges.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

Hypotensjon

Behandling skal ikke initieres med mindre SBP er ≥ 100 mmHg for voksne pasienter eller ≥ 5 . persentil SBP for den pediatrike pasientens alder. Pasienter med SBP under disse verdiene ble ikke undersøkt (se pkt. 5.1). I kliniske studier har tilfeller av symptomatisk hypotensjon blitt rapportert hos voksne pasienter behandlet med sakubitril/valsartan (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter ≥ 65 år, pasienter med nyresykdom og pasienter med lavt SBP (< 112 mmHg). Ved behandlingsstart eller under dosetitrering med sakubitril/valsartan, bør blodtrykket kontrolleres rutinemessig. Dersom hypotensjon oppstår, anbefales midlertidig nedtitrering eller seponering av sakubitril/valsartan (se pkt. 4.2). Dosejustering av diuretika, samtidig administrering med antihypertensiva og behandling av andre årsaker til hypotensjon (f.eks. hypovolemi) bør vurderes. Det er høyere sannsynlighet for at symptomatisk hypotensjon oppstår dersom pasienten har nedsatt væskevolum, f.eks. på grunn av behandling med diuretika, saltfattig diett, diaré eller oppkast. Hyponatremi og/eller hypovolemi bør korrigeres før oppstart av behandling med sakubitril/valsartan. En slik korrigerings må imidlertid veies nøye opp mot risikoen for «volume overload».

Nedsatt nyrefunksjon

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

Forverret nyrefunksjon

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

Hyperkalemi

Behandling skal ikke initieres dersom serum-kaliumnivået er > 5,4 mmol/l hos voksne pasienter og > 5,3 mmol/l hos pediatriske pasienter. Bruk av sakubitril/valsartan kan være forbundet med økt risiko for hyperkalemi, selv om hypokalemi også kan forekomme (se pkt. 4.8). Det anbefales at serumkalium overvåkes, spesielt hos pasienter med risikofaktorer slik som nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus eller hypoaldosteronisme eller hos de som står på en diett med høyt kalium eller på mineralkortikoidantagonister (se pkt. 4.2). Hvis pasienter opplever klinisk signifikant hyperkalemi, anbefales justering av legemidler som gis samtidig, eller midlertidig nedtitrering eller seponering. Hvis serum-kaliumnivået er > 5,4 mmol/l, bør seponering av Entresto vurderes.

Angioødem

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

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

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

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

Pasienter med nyrearteriestenose

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

Pasienter med New York Heart Association (NYHA)-klasse IV

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

B-type natriuretisk peptid (BNP)

BNP er ikke en egnet biomarkør av hjertesvikt hos pasienter behandlet med sakubitril/valsartan fordi det er et neprilysinsubstrat (se pkt. 5.1).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Psykiatriske lidelser

Psykiatriske hendelser, slik som hallusinasjoner, paranoia og søvnforstyrrelser i sammenheng med psykotiske hendelser, har blitt forbundet med bruk av sakubitril/valsartan. Dersom en pasient opplever slike hendelser, bør det vurderes å seponere behandlingen med sakubitril/valsartan.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på 97 mg/103 mg, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner som fører til en kontraindikasjon

ACE-hemmere

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

Aliskiren

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

Interaksjoner som fører til at samtidig bruk ikke anbefales

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

Interaksjoner som krever forsiktighet

OATP1B1- og OATP1B3-substrater, f.eks. statiner

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

PDE5-hemmere, inkludert sildenafil

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

Kalium

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika (triamteren, amilorid), mineralokortikoide antagonist (f.eks. spironolakton, eplerenon), kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler (slik som heparin) kan medføre økninger i serumkalium, og til økninger i serumkreatinin. Overvåkning av serumkalium anbefales dersom sakubitril/valsartan gis sammen med disse midlene (se pkt. 4.4).

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

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

Litium

Det er rapportert om reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet ved samtidig administrering av litium og ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert sakubitril/valsartan. Det er derfor ikke anbefalt å bruke denne kombinasjonen. Dersom denne kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye overvåking av litiumnivåene i serum. Hvis det gis også et diuretikum, kan risikoen for litiumtoksisitet øke ytterligere.

Furosemid

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

Nitrater, f.eks. nitroglyserin

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

OATP- og MRP2-transportproteiner

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

Metformin

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

Ingen signifikant interaksjon

Ingen klinisk relevante interaksjoner ble observert når sakubitril/valsartan ble gitt samtidig med digoksin, warfarin, hydroklortiazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol eller en kombinasjon av levonorgestrel/etinyløstradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Valsartan

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

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

Sakubitril

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

Sakubitril/valsartan

Det finnes ingen data på bruk av sakubitril/valsartan hos gravide kvinner. Dyrestudier med sakubitril/valsartan har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos voksne under behandling med sakubitril/valsartan var hypotensjon (17,6 %), hyperkalemi (11,6 %) og nedsatt nyrefunksjon (10,1 %) (se pkt. 4.4). Angioødem ble rapportert hos pasienter behandlet med sakubitril/valsartan (0,5 %) (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

Bivirkningstabell

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

Tabell 2 Liste over bivirkninger

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

*Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

**Inkludert auditive og visuelle hallusinasjoner

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Angioødem

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

Hyperkalemi og serumkalium

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

Blodtrykk

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

Nedsatt nyrefunksjon

I PARADIGM-HF ble nedsatt nyrefunksjon rapportert hos 10,1 % av pasientene behandlet med sakubitril/valsartan og 11,5 % av pasientene behandlet med enalapril.

Pediatrik populasjon

I PANORAMA-HF-studien ble sikkerheten av sakubitril/valsartan vurdert i en randomisert, aktivt kontrollert 52-ukers studie med 375 pediatriske pasienter med hjertesvikt i alderen 1 måned til < 18 år sammenlignet med enalapril. Sikkerhetsprofilen som ble sett hos pediatriske pasienter i alderen 1 måned til < 18 år som ble behandlet med sakubitril/valsartan, var tilsvarende den som ble sett hos voksne pasienter. Det var begrensede sikkerhetsdata hos pasienter i alderen 1 måned til < 1 år.

Det er begrensede sikkerhetsdata tilgjengelig hos pediatriske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

På grunn av høy proteinbinding er det usannsynlig at legemidlet kan fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet; angiotensin II-reseptorblokkere (ARBs), andre kombinasjoner, ATC-kode: C09DX04

Virkningsmekanisme

Sakubitril/valsartan utøver virkningsmekanismen for en angiotensinreseptor-neprilysinhemmer ved å hemme neprilysin (nøytral endopeptidase; NEP) via LBQ657, den aktive metabolitten til produket sakubitril, og samtidig blokkere angiotensin II type-1 (AT1)-reseptoren via valsartan.

Sakubitril/valsartans komplementære kardiovaskulære fordel hos pasienter med hjertesvikt forklares med at peptider som blir degradert av neprilysin, slik som natriuretiske peptider (NP), økes ved hjelp av LBQ657, samtidig med at effektene av angiotensin II hemmes ved hjelp av valsartan. NP utøver sin virkning ved å aktivere membranbundet guanylylsyklase-koblede reseptorer, noe som fører til økte konsentrasjoner av den sekundære budbringeren syklisk guanosinmonofosfat (cGMP), hvilket kan resultere i vasodilatasjon, natriurese og diurese, økt glomerulær filtrasjonshastighet og økt renal blodgjennomstrømming, hemming av renin- og aldosteronfrigjøring, reduksjon av sympatisk aktivitet, og anti-hypertrofisk og anti-fibrotisk virkning.

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

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske effektene av sakubitril/valsartan ble undersøkt etter administrering av enkeltdose og flere doser hos friske frivillige og hos pasienter med hjertesvikt, og stemmer overens med samtidig neprilysinhemming og blokkering av RAAS. I en 7-dagers valsartankontrollert studie hos pasienter med redusert ejsjonsfraksjon (HFrEF), førte administrering av sakubitril/valsartan til en initiell økning i natriurese, økt urin-cGMP, og reduserte plasmanivåer av «mid-regional pro-atrial natriuretic peptide» (MR-proANP) og «N-terminal prohormone brain natriuretic peptide» (NT-proBNP) sammenlignet med valsartan. I en 21-dagers studie hos HFrEF pasienter, økte sakubitril/valsartan signifikant urin-ANP og -cGMP samt plasma-cGMP, og reduserte plasma-NT-proBNP, aldosteron og endotelin-1 sammenlignet med baseline. AT1-reseptoren ble også blokkert, vist ved økt reninaktivitet i plasma og økte reninkonsentrasjoner i plasma. I studien PARADIGM-HF reduserte sakubitril/valsartan plasma-NT-proBNP og økte plasma-BNP og urin-cGMP sammenlignet med enalapril. I PANORAMA-HF-studien ble det sett en reduksjon i NT-proBNP ved uke 4 og 12 for sakubitril/valsartan (40,2 % og 49,8 %) og enalapril (18,0 % og 44,9 %) sammenlignet med baseline. NT-proBNP-nivået fortsatte å synke gjennom studien, med en reduksjon på 65,1 % for sakubitril/valsartan og 61,6 % for enalapril ved uke 52 sammenlignet med baseline. BNP er ikke en egnet biomarkør for hjertesviktpasienter behandlet med sakubitril/valsartan fordi BNP er et substrat for neprilysin (se pkt. 4.4). NT-proBNP er ikke et substrat for neprilysin, og er derfor en mer egnet biomarkør.

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

Neprilysin er et av flere enzymer involvert i utskillelse av amyloid-beta (A-beta) fra hjernen og cerebrospinalvæsken (CSF). Administrering av sakubitril/valsartan 194 mg sakubitril/206 mg valsartan én gang daglig i to uker hos friske frivillige ble forbundet med økning i CSF A β 1-38 sammenlignet med placebo; det var ingen endringer i konsentrasjonene av CSF A-beta1-40 og 1-42. Den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent (se pkt. 5.3).

Klinisk effekt og sikkerhet

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

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, den pivotale fase 3-studien, var en multinasjonal, randomisert, dobbeltblind studie med 8 442 pasienter hvor sakubitril/valsartan ble sammenlignet med enalapril, begge ble gitt til voksne pasienter med kronisk hjertesvikt, NYHA klasse II-IV og redusert ejeksjonsfraksjon (venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon [LVEF] ≤ 40 %, senere endret til ≤ 35 %) i tillegg til annen hjertesviktbehandling. Det primære endepunktet var kombinasjonen av kardiovaskulær (CV) død eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt (HF). Pasienter med SBP < 100 mmHg, alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) og alvorlig nedsatt leverfunksjon ble ekskludert ved screening, og derfor ikke prospektivt undersøkt.

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

Pasientene skulle avbryte den eksisterende behandlingen med ACE-hemmer eller ARB og gå inn i en sekvensiell enkeltblind run-in-periode hvor de fikk behandling med enalapril 10 mg to ganger daglig, etterfulgt av en enkeltblind behandling med sakubitril/valsartan 100 mg to ganger daglig, økt til 200 mg to ganger daglig (se pkt. 4.8 for seponering i denne perioden). Deretter ble de randomisert til den dobbeltblinde perioden av studien, hvor de fikk enten sakubitril/valsartan 200 mg eller enalapril 10 mg to ganger daglig [sakubitril/valsartan (n = 4 209); enalapril (n = 4 233)].

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

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

Sakubitril/valsartan var overlegen overfor enalapril, hvor risiko for kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt ble redusert til 21,8 % sammenlignet med 26,5 % for pasienter behandlet med enalapril. Den absolutte risikoreduksjonen for det kombinerte endepunktet kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt var 4,7 %, 3,1 % alene for kardiovaskulær død, og 2,8 % alene for første sykehusinnleggelse. Den relative risikoreduksjonen var 20 % versus enalapril (se tabell 3). Denne effekten ble observert tidlig og ble opprettholdt gjennom hele studieperioden (se figur 1). Begge komponentene bidro til risikoreduksjon. Plutselig død utgjorde 45 % av de kardiovaskulære dødsfallene og ble redusert med 20 % hos pasienter behandlet med sakubitril/valsartan sammenlignet med pasienter behandlet med enalapril (hazard ratio [HR] 0,80, p = 0,0082). Pumpesvikt utgjorde 26 % av de kardiovaskulære dødsfallene og ble redusert med 21 % hos pasienter behandlet med sakubitril/valsartan sammenlignet med pasienter behandlet med enalapril (HR 0,79, p = 0,0338).

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

Sakubitril/valsartan forbedret overlevelse med en signifikant reduksjon i total dødelighet på 2,8 % (sakubitril/valsartan, 17 %, enalapril, 19,8 %). Den relative risikoreduksjonen var 16 % sammenlignet med enalapril (se tabell 3).

Tabell 3 Behandlingseffekt for det primært sammensatte endepunktet, dets komponenter og total dødelighet i løpet av en median oppfølging på 27 måneder

	Sakubitril/ valsartan N = 4 187 [#] n (%)	Enalapril N = 4 212 [#] n (%)	Hazard ratio (95 % KI)	Relativ risiko- reduksjon	p-verdi ***
Primært sammensatt endepunkt av CV død og sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,000002
Individuelle komponenter av det primære sammensatte endepunktet					
CV død**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Første sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Sekundært endepunkt					
Total dødelighet	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

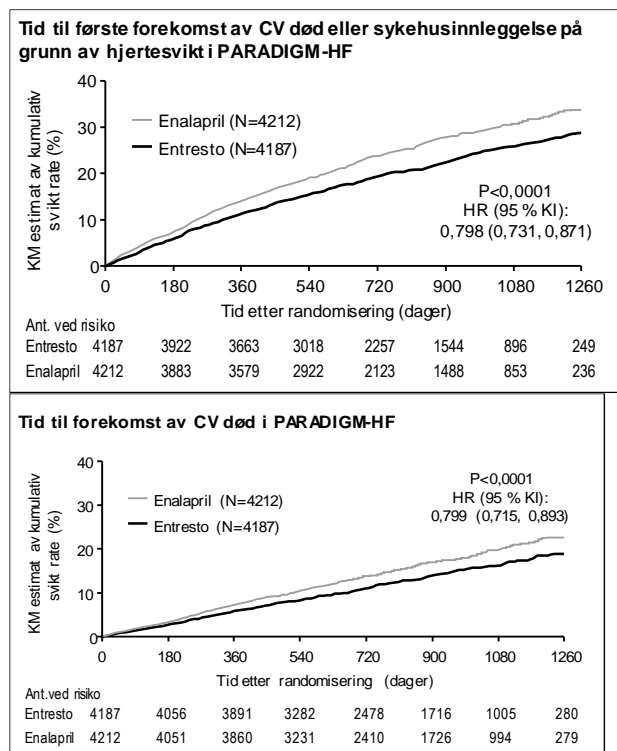
*Det primære endepunktet ble definert som tiden til første hendelse av CV død eller sykehusinnleggelse for HF.

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

***Ensidig p-verdi

[#] Fullstendig analysesett

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



TITRATION

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

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

Pediatrik populasjon

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, en fase 3-studie, var en multinasjonal, randomisert, dobbeltblindet studie som sammenlignet sakubitril/valsartan og enalapril hos 375 pediatrike pasienter i alderen 1 måned til < 18 år med hjertesvikt som følge av systemisk venstre ventrikel systolisk dysfunksjon (LVEF $\leq 45\%$ eller fractional shortening $\leq 22,5\%$). Det primære målet var å fastslå om sakubitril/valsartan var overlegent overfor enalapril hos pediatrike hjertesviktpasienter over en 52-ukers behandlingsperiode basert på et «global rank» endepunkt. Det primære «global rank»-endepunktet ble utledet ved å rangere pasienter (fra verste til beste utfall) ut fra kliniske hendelser som død, oppstart av mekanisk ventilasjon, oppføring på hasteliste for hjertetransplantasjon, forverret hjertesvikt, mål på funksjonell kapasitet (NYHA/ROSS-score) og pasientrapporterte symptomer for hjertesvikt (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pasienter med systemiske høyre ventrikler eller enkeltventrikler og pasienter med restriktiv eller hypertrofisk kardiomyopati ble ekskludert fra studien. Målet for vedlikeholdsdosen med sakubitril/valsartan var 2,3 mg/kg to ganger daglig hos pediatrike pasienter i alderen 1 måned til < 1 år og 3,1 mg/kg to ganger daglig hos pasienter i alderen 1 til < 18 år med en maksimal dose på 200 mg to ganger daglig. Målet for vedlikeholdsdosen med enalapril var 0,15 mg/kg to ganger daglig hos pediatrike pasienter i alderen 1 måned til < 1 år og 0,2 mg/kg to ganger daglig hos pasienter i alderen 1 til < 18 år med en maksimal dose på 10 mg to ganger daglig.

I studien var 9 pasienter i alderen 1 måned til < 1 år, 61 pasienter var i alderen 1 år til < 2 år, 85 pasienter var i alderen 2 til < 6 år og 220 pasienter var i alderen 6 til < 18 år. Ved baseline var 15,7 % av pasientene i NYHA/ROSS-klasse I, 69,3 % var i klasse II, 14,4 % var i klasse III og 0,5 % var i klasse IV. Gjennomsnittlig LVEF var 32 %. De vanligste underliggende årsakene til hjertesvikt var relatert til kardiomyopati (63,5 %). Før deltakelse i studien var pasientenes vanligste behandlinger ACE-hemmere/ARB (93 %), beta-blokkere (70 %), aldosteronantagonister (70 %) og diuretika (84 %).

Mann-Whitney-odds for det primære «global rank»-endepunktet var 0,907 (95 % KI 0,72, 1,14), numerisk i favør sakubitril/valsartan (se tabell 4). Sakubitril/valsartan og enalapril utviste sammenlignbare klinisk relevante forbedringer av de sekundære endepunktene NYHA/ROSS-klasse og endring i PGIS-score sammenlignet med baseline. Ved uke 52 var endringer i NYHA/ROSS-funksjonsklasse fra baseline som følger: forbedret hos 37,7 % og 34,0 %; uendret hos 50,6 % og 56,6 %; forverret hos 11,7 % og 9,4 % av pasientene for henholdsvis sakubitril/valsartan og enalapril. Tilsvarende var endringer i PGIS-score fra baseline som følger: forbedret hos 35,5 % og 34,8 %; uendret hos 48,0 % og 47,5 %; forverret hos 16,5 % og 17,7 % av pasientene for henholdsvis sakubitril/valsartan og enalapril. NT-proBNP var betraktelig redusert fra baseline i begge behandlingsgruppene. Graden av reduksjon av NT-proBNP med Entresto var tilsvarende den som ble sett hos voksne hjertesviktpasienter i PARADIGM-HF. Ettersom sakubitril/valsartan forbedret utfall og reduserte NT-proBNP i PARADIGM-HF, ble reduksjonene i NT-proBNP sammen med de symptomatiske og funksjonelle forbedringene fra baseline sett i PANORAMA-HF vurdert til å være et rimelig grunnlag for å anta klinisk nytte hos pediatrike hjertesviktpasienter. I gruppen med pasienter under 1 år var det for få pasienter til å evaluere effekten av sakubitril/valsartan.

Tabell 4 Behandlingseffekt for det primære «global rank»-endepunktet i PANORAMA-HF

	Sakubitril/valsartan N = 187	Enalapril N = 188	Behandlingseffekt
«Global rank» primært endepunkt	Sannsynlighet for gunstig utfall (%)*	Sannsynlighet for gunstig utfall (%)*	Odds** (95 % KI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

*Sannsynligheten for et gunstig utfall eller Mann-Whitney-sannsynlighet (MWP) for gitt behandling ble estimert ut fra prosentandelen av «wins» i parvise sammenligninger av global rank score mellom pasienter behandlet med sakubitril/valsartan versus pasienter behandlet med enalapril (hver høyere score teller som en «win» og hver like score teller som en halv «win»).

**Mann-Whitney-odds ble beregnet som estimert MWP for enalapril delt på estimert MWP for sakubitril/valsartan, med odds < 1 i favør sakubitril/valsartan og > 1 i favør enalapril.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til sakubitril/valsartan ble evaluert hos pediatrike hjertesviktpasienter i alderen 1 måned til < 1 år og 1 år til < 18 år og indikerte at den farmakokinetiske profilen til sakubitril/valsartan hos pediatrike pasienter og voksne pasienter er lik.

Voksenpopulasjon

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Metabolismestudier *in vitro* tyder på at potensialet for CYP450-baserte legemiddelinteraksjoner er lavt da sakubitril/valsartan metaboliseres i begrenset grad via CYP450-enzymene. Sakubitril/valsartan hverken inducerer eller inhiberer CYP450-enzymene.

Eliminasjon

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

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon økte eksponeringen av sakubitril med 1,5- og 3,4 ganger, LBQ657 ble økt med 1,5- og 1,9 ganger, og valsartan økte med henholdsvis 1,2 ganger og 2,1 ganger, sammenlignet med matchende friske frivillige. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, økte imidlertid eksponeringene av frie konsentrasjoner av LBQ657 med henholdsvis 1,47 og 3,08 ganger, og eksponeringen av frie konsentrasjoner av valsartan økte med henholdsvis 1,09 ganger og 2,20 ganger, sammenlignet med matchende friske frivillige. Sakubitril/valsartan har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kjønn

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Fertilitet, reproduksjon og utvikling

Sakubitril/valsartan-behandling under organogeneringen førte til økt embryoføtal dødelighet hos rotter ved doser ≥ 49 mg sakubitril/51 mg valsartan/kg/dag ($\leq 0,72$ ganger maksimalt anbefalt dose hos mennesker [MRHD] vurdert ut ifra AUC) og kaniner ved doser $\geq 4,9$ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag (2- og 0,03 ganger MRHD vurdert ut ifra AUC for henholdsvis valsartan og LBQ657). Basert på en lav forekomst av føtalt hydrocefalus, som er forbundet med maternale toksiske doser og som ble observert hos kaniner ved sakubitril/valsartan-doser på $\geq 4,9$ mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag, er det teratogent. Kardiovaskulære misdannelser (hovedsakelig kardiomegali) ble observert hos kaninfostre ved ikke-toksiske doser hos morddyret (1,46 mg sakubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag). En mild økning i to fosterskjelettendringer (misdannede sternbrae, tvedelt ossifikasjon av sternbrae) ble observert hos kaniner ved en sakubitril/valsartan-dose på 4,9 mg sakubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. De uheldige embryoføtale effektene av sakubitril/valsartan er relatert til angiotensin reseptorantagonist-aktiviteten (se pkt. 4.6).

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

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

Andre prekliniske funn

Sakubitril/valsartan

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

Sakubitril

Det var en reduksjon i utvikling av aldersrelatert benmasse og benforlengelse hos unge rotter behandlet med sakubitril (postnatale dager 7-70). Dette forekom ved omtrent dobbel AUC-eksponering for den aktive metabolitten til sakubitril, LBQ657, ut fra den pediatriiske kliniske dosen av sakubitril/valsartan på 3,1 mg/kg to ganger daglig. Mekanismen bak disse funnene hos unge rotter og relevansen til den pediatriiske populasjonen blant mennesker er ikke kjent. En studie med voksne rotter viste kun en minimal forbigående hemmende effekt på bentetthet, men ikke på noen andre parametere som er relevante for benvekst, hvilket, under normale forhold, ikke antyder noen relevant effekt av sakubitril på ben hos voksne pasientgrupper. En lett forbigående forstyrrelse av sakubitril i tidlig fase av bruddheling hos voksne kan imidlertid ikke utelukkes. Kliniske data hos pediatriiske pasienter (PANORAMA-HF-studien) viste ikke at sakubitril/valsartan påvirket kroppsvekt, høyde, hodeomkrets eller frakturnrate. Bentetthet ble ikke målt i studien. Pediatriiske langtidsdata på (ben)vekst og frakturnrate er imidlertid ikke tilgjengelige.

Valsartan

Så lave doser som 1 mg/kg/dag valsartan hos unge behandlede rotter (postnatale dager 7-70), produserte vedvarende irreversible nyreforandringer som bestod av tubulær nefropati (noen ganger ledsaget av tubulær epitel nekrose) og utvidelse av bekken. Disse nyreforandringene representerer en forventet forsterket farmakologisk effekt av ACE-hemmere og angiotensin II type 1-blokkere; slike effekter ble observert hvis rottene ble behandlet i løpet av de første 13 dagene etter fødsel. Denne perioden sammenfaller med 36 uker av svangerskapet hos mennesker, som til tider kan forlenges til 44 uker etter befruktning hos mennesker. Funksjonell nyremodning er en pågående prosess i menneskers første leveår. Det kan derfor ikke utelukkes at det er klinisk relevant hos pasienter under 1 år. Prekliniske data indikerer ingen sikkerhetsbetyrninger for pediatriske pasienter som er eldre enn 1 år.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Granulatkerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Talkum

Filmdrasjering

Butylert metakrylatkopolymer, basisk
Talkum
Stearinsyre
Natriumlaurylsulfat

Kapselskall

Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsler som åpnes

Hypromellose
Titandioksid (E171)

Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsler som åpnes

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)

Blekk

Skjellakk
Propylenglykol
Jernoksid, rødt (E172)
Ammoniakkoppløsning (konsentrert)
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

PA/Alu/PVC-blistere

Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsler som åpnes

Pakningsstørrelse: 60 kapsler

Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsler som åpnes

Pakningsstørrelse: 60 kapsler

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Bruk i pediatrik populasjon

Pasienter og omsorgspersoner skal instrueres i å åpne kapselen/kapslene forsiktig for å unngå søl eller at kapselinnholdet spres i luften. Det anbefales å holde kapselen rett opp med den fargede toppen øverst og så trekke toppen opp fra kapselbunnen.

Kapselinnholdet skal drysses på 1 til 2 teskjeer myk mat i en liten beholder.

Mat med granulatet må inntas umiddelbart.

Det tomme kapselskallet skal kastes umiddelbart.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsler som åpnes

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsler som åpnes

EU/1/15/1058/024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2015

Dato for siste fornyelse: 25. juni 2020

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Filmdrasjerte tabletter

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Granulat i kapsler som åpnes

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter, forkortet form akseptert hvis nødvendig av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/017 196 filmdrasjerte tabletter (7 pakninger med 28)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter, forkortet form akseptert hvis nødvendig av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

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

Filmdrasjert tablett

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/017 196 filmdrasjerte tabletter (7 pakninger med 28)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 24 mg/26 mg filmdrasjerte tabletter, forkortet form akseptert hvis nødvendig av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 24 mg/26 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
196 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter, forkortet form akseptert hvis nødvendig av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/004	168 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger med 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmdrasjerte tabletter (7 pakninger med 28)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter, forkortet form akseptert hvis nødvendig av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

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

Filmdrasjert tablett

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/004	168 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger med 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmdrasjerte tabletter (7 pakninger med 28)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 49 mg/51 mg filmdrasjerte tabletter, forkortet form akseptert hvis nødvendig av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 49 mg/51 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
196 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter, forkortet form akseptert hvis nødvendig av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/007	168 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger med 56)
EU/1/15/1058/016	196 filmdrasjerte tabletter (7 pakninger med 28)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter, forkortet form akseptert hvis nødvendig av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

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

Filmdrasjert tablett

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/007	168 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger med 56)
EU/1/15/1058/016	196 filmdrasjerte tabletter (7 pakninger med 28)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 97 mg/103 mg filmdrasjerte tabletter, forkortet form akseptert hvis nødvendig av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 97 mg/103 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsler som åpnes
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 4 granulatkorn tilsvarende 6,1 mg sacubitril og 6,4 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i kapsler som åpnes

60 kapsler som hver inneholder 4 granulatkorn

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Åpne kapselen og dryss granulatet på mat.
Ikke svelg kapslene.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/023 60 kapsler som hver inneholder 4 granulat Korn

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 6 mg/6 mg granulat

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsel
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ikke svelg kapslene.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsler som åpnes
sacubitril/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 10 granulatkorn tilsvarende 15,18 mg sacubitril og 16,07 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

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

Granulat i kapsler som åpnes

60 kapsler som hver inneholder 10 granulatkorn

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Åpne kapselen og dryss granulatet på mat.
Ikke svelg kapslene.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1058/024 60 kapsler som hver inneholder 10 granulat

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entresto 15 mg/16 mg granulat

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsel
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ikke svelg kapslene.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

sakubitril (sacubitril)/valsartan

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Entresto er og hva det brukes mot

Entresto er en hjertemedisin som inneholder en angiotensinreseptor-neprilysinhemmer. Det består av to virkestoffer, sakubitril og valsartan.

Entresto brukes til behandling av en type kronisk hjertesvikt hos voksne, barn og ungdom (ett år og eldre).

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

2. Hva du må vite før du bruker Entresto

Bruk ikke Entresto:

- dersom du er allergisk overfor sakubitril, valsartan eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du tar en annen type legemiddel som kalles en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer (for eksempel enalapril, lisinopril eller ramipril), som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller hjertesvikt. Dersom du har brukt en ACE-hemmer, må du vente i 36 timer etter at siste dose med ACE-hemmer er tatt før du starter med Entresto (se «Andre legemidler og Entresto»)
- dersom du noen gang har hatt en reaksjon som kalles angioødem (hurtig hevelse under huden i områder som ansikt, hals, armer og bein, som kan være livstruende hvis hevelsen blokkerer luftveiene) når du har tatt en ACE-hemmer eller en angiotensinreseptorblokker (ARB) (slik som valsartan, telmisartan eller irbesartan)
- dersom du tidligere har hatt angioødem som er arvelig eller med ukjent årsak (idiopatisk)
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon og du blir behandlet med et blodtrykkssenkende legemiddel som inneholder aliskiren (se «Andre legemidler og Entresto»)
- dersom du har en alvorlig leversykdom
- dersom du er gravid og mer enn tre måneder på vei (se «Graviditet og amming»)

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før eller mens du bruker Entresto:

- dersom du blir behandlet med en angiotensinreseptorblokker eller aliskiren (se «Bruk ikke Entresto»)
- dersom du noen gang har hatt angioødem (se «Bruk ikke Entresto» og avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»)
- dersom du har lavt blodtrykk eller tar andre legemidler som senker blodtrykket ditt (for eksempel et legemiddel som øker urinproduksjonen (vanndrivende)) eller gjennomgår oppkast eller diaré, spesielt dersom du er 65 år eller eldre, eller dersom du har nyresykdom og lavt blodtrykk
- dersom du har nyresykdom
- dersom du lider av dehydrering
- dersom du har en forsnævret nyrearterie
- dersom du har leversykdom
- dersom du opplever hallusinasjoner, paranoia eller endringer i søvnmønsteret ditt mens du tar Entresto
- dersom du har høyt nivå av kalium i blodet (hyperkalemi)
- dersom du har hjertesvikt som er klassifisert som NYHA-klasse IV (klarer ikke å utføre fysisk aktivitet uten ubehag og kan ha symptomer i hvilende tilstand)

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

Under behandling med Entresto kan legen kontrollere mengden av kalium og natrium i blodet ditt ved regelmessige intervaller. I tillegg kan legen sjekke blodtrykket ved starten av behandlingen og når dosen økes.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 1 år siden det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen. For barn som er ett år eller eldre som veier under 40 kg, gis dette legemidlet som granulater (istedenfor tablett).

Andre legemidler og Entresto

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

- ACE-hemmere. Ikke ta Entresto sammen med ACE-hemmere. Dersom du har tatt en ACE-hemmer, skal du vente i 36 timer etter at du har tatt siste dose med ACE-hemmer før du begynner å bruke Entresto (se «Bruk ikke Entresto»). Dersom du slutter å ta Entresto, skal du vente i 36 timer etter at du har tatt siste dose med Entresto før du begynner å bruke en ACE-hemmer
- andre legemidler som brukes til å behandle hjertesvikt eller senker blodtrykket, slik som angiotensin reseptorblokkere eller aliskiren (se «Bruk ikke Entresto»).
- noen legemidler kjent som statiner, som brukes til å redusere høyt kolesterol (for eksempel atorvastatin)
- sildenafil, tadalafil, vardenafil eller avanafil, legemidler som brukes til å behandle impotens eller for høyt blodtrykk i lungene
- legemidler som øker mengden av kalium i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin
- smertestillende legemidler av typen som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller selektive cyklooksygenase-2 (Cox-2)-hemmere. Dersom du tar et av disse, kan legen din ønske å kontrollere nyrefunksjonen din når du starter eller ved justering av behandlingen (se «Advarsler og forsiktighetsregler»)
- litium, et legemiddel som brukes til å behandle visse typer psykiatrisk sykdom
- furosemid, et legemiddel av typen kjent som diuretika, som brukes for å øke din urinproduksjon.
- nitroglyserin, et legemiddel som brukes til å behandle angina pectoris (brystsmarter under anstrengelse)
- visse typer antibiotika (rifamycingruppen), ciklosporin (brukes til å forhindre avstøtning av transplanterte organer) eller antivirale legemidler slik som ritonavir (brukes til å behandle hiv/aids)
- metformin, et legemiddel som brukes til å behandle diabetes

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

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Du må fortelle legen dersom du tror du er (eller planlegger å bli) gravid. Legen vil vanligvis anbefale at du stopper å ta dette legemidlet før du blir gravid eller så snart som du vet at du er gravid, og vil råde deg til å ta et annet legemiddel istedenfor Entresto.

Dette legemidlet er ikke anbefalt tidlig i graviditeten, og må ikke tas når du er mer enn tre måneder på vei, da det kan medføre alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Entresto inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på 97 mg/103 mg, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Entresto

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

Voksne

Du vil vanligvis starte med å ta en tablett på 24 mg/26 mg eller 49 mg/51 mg to ganger daglig (én tablett om morgenen og én tablett om kvelden). Legen din vil bestemme nøyaktig startdose basert på hvilke legemidler du har tatt tidligere og blodtrykket ditt. Legen din vil deretter justere dosen hver 2.-4. uke avhengig av hvordan du responderer på behandlingen inntil den beste dosen for deg er funnet.

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

Barn og ungdom (ett år og eldre)

Legen din (eller legen til barnet ditt) bestemmer startdosen ut fra kroppsvekt og andre faktorer, inkludert tidligere brukte legemidler. Legen vil justere dosen hver 2.-4. uke til man finner den beste dosen.

Entresto skal gis to ganger daglig (én tablett om morgenen og én tablett om kvelden).

Entresto filmdrasjerte tabletter er ikke til bruk hos barn som veier mindre enn 40 kg. For disse pasientene er Entresto granulater tilgjengelig.

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

Svelg tablettene med et glass vann. Du kan ta Entresto med eller uten mat. Det er ikke anbefalt å dele eller knuse tablettene.

Dersom du tar for mye av Entresto

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

Dersom du har glemt å ta Entresto

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

Dersom du avbryter behandlingen med Entresto

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Noen bivirkninger kan være alvorlige.

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

Andre mulige bivirkninger:

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

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

- lavt blodtrykk, som kan gi symptomer som svimmelhet og ørhet (hypotensjon)
- høyt nivå av kalium i blodet påvist i blodprøve (hyperkalemi)
- nedsatt nyrefunksjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hoste
- svimmelhet
- diaré
- lavt nivå av røde blodceller påvist i blodprøve (anemi)
- tretthet (fatigue)
- (akutt) manglende evne for nyrene til å fungere skikkelig (nyresvikt)
- lavt nivå av kalium i blodet påvist i blodprøve (hypokalemi)
- hodepine
- besvimelse (synkope)
- svakhet (asteni)
- sykdomsfølelse (kvalme)
- lavt blodtrykk (svimmelhet, ørhet) ved skifte fra sittende eller liggende til stående posisjon
- gastritt (magesmerte, kvalme)
- følelse av at alt snurrer rundt (vertigo)
- lavt nivå av sukker i blodet påvist i blodprøver (hypoglykemi)

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

- allergisk reaksjon med utslett og kløe (overfølsomhet)
- svimmelhet ved skifte fra sittende til stående posisjon (postural svimmelhet)
- lavt nivå av natrium i blodet påvist i blodprøve (hyponatremi)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- se, høre eller føle ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- endringer i søvnmønsteret (søvnforstyrrelse)

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- paranoia

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Entresto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser tegn på at den har vært åpnet.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Entresto

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

Hvordan Entresto ser ut og innholdet i pakningen

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

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

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

Tablettene leveres i pakninger som inneholder 14, 20, 28, 56, 168 eller 196 tabletter og som multipakninger som består av 7 esker, hver med 28 tabletter. Tablettene 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg leveres også som multipakninger som består av 3 esker, hver med 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsler som åpnes Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsler som åpnes sakubitril (sacubitril)/valsartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du (eller barnet ditt) begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig.

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Entresto er og hva det brukes mot

Entresto er en hjertemedisin som inneholder en angiotensinreseptor-nepriylsinhemmer. Det består av to virkestoffer, sakubitril og valsartan.

Entresto brukes til behandling av en type kronisk hjertesvikt hos barn og ungdom (ett år og eldre).

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

2. Hva du må vite før du (eller barnet ditt) bruker Entresto

Bruk ikke Entresto:

- dersom du (eller barnet ditt) er allergisk overfor sakubitril, valsartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du (eller barnet ditt) tar en annen type legemiddel som kalles en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer (for eksempel enalapril, lisinopril eller ramipril), som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller hjertesvikt. Dersom du har brukt en ACE-hemmer, må du vente i 36 timer etter at siste dose med ACE-hemmer er tatt før du starter med Entresto (se «Andre legemidler og Entresto»)
- dersom du (eller barnet ditt) noen gang har hatt en reaksjon som kalles angioødem (hurtig hevelse under huden i områder som ansikt, hals, armer og bein, som kan være livstruende hvis hevelsen blokkerer luftveiene) når du har tatt en ACE-hemmer eller en angiotensinreseptorblokker (ARB) (slik som valsartan, telmisartan eller irbesartan)
- dersom du (eller barnet ditt) tidligere har hatt angioødem som er arvelig eller med ukjent årsak (idiopatisk)
- dersom du (eller barnet ditt) har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon og du blir behandlet med et blodtrykkssenkende legemiddel som inneholder aliskiren (se «Andre legemidler og Entresto»)
- dersom du (eller barnet ditt) har en alvorlig leversykdom
- dersom du (eller barnet ditt) er gravid og mer enn tre måneder på vei (se «Graviditet og amming»)

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før eller mens du bruker Entresto:

- dersom du (eller barnet ditt) blir behandlet med en angiotensinreseptorblokker eller aliskiren (se «Bruk ikke Entresto»)
- dersom du (eller barnet ditt) noen gang har hatt angioødem (se «Bruk ikke Entresto» og avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»)
- dersom du (eller barnet ditt) har lavt blodtrykk eller tar andre legemidler som senker blodtrykket ditt (for eksempel et legemiddel som øker urinproduksjonen (vanndrivende)) eller gjennomgår oppkast eller diaré, spesielt dersom du er 65 år eller eldre, eller dersom du har nyresykdom og lavt blodtrykk
- dersom du (eller barnet ditt) har nyresykdom
- dersom du (eller barnet ditt) lider av dehydrering
- dersom du (eller barnet ditt) har forsnevret nyrearterie
- dersom du (eller barnet ditt) har leversykdom
- dersom du (eller barnet ditt) opplever hallusinasjoner, paranoia eller endringer i søvnmønsteret ditt mens du tar Entresto
- dersom du (eller barnet ditt) har høyt nivå av kalium i blodet (hyperkalemi)
- dersom du (eller barnet ditt) har hjertesvikt som er klassifisert som NYHA-klasse IV (klarer ikke å utføre fysisk aktivitet uten ubehag og kan ha symptomer i hvilende tilstand)

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

Under behandling med Entresto kan legen kontrollere mengden av kalium og natrium i blodet ditt ved regelmessige intervaller. I tillegg kan legen sjekke blodtrykket ved starten av behandlingen og når dosen økes.

Barn (under ett år)

Bruk hos barn under ett år er ikke anbefalt. Det er begrenset erfaring med bruk hos barn i denne aldersgruppen. Entresto filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig for barn som veier mer enn 40 kg.

Andre legemidler og Entresto

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

- ACE-hemmere. Ikke ta Entresto sammen med ACE-hemmere. Dersom du har tatt en ACE-hemmer, skal du vente i 36 timer etter at du har tatt siste dose med ACE-hemmer før du begynner å bruke Entresto (se «Bruk ikke Entresto»). Dersom du slutter å ta Entresto, skal du vente i 36 timer etter at du har tatt siste dose med Entresto før du begynner å bruke en ACE-hemmer
- andre legemidler som brukes til å behandle hjertesvikt eller senker blodtrykket, slik som angiotensin reseptorblokkere eller aliskiren (se «Bruk ikke Entresto»).
- noen legemidler kjent som statiner, som brukes til å redusere høyt kolesterol (for eksempel atorvastatin)
- sildenafil, tadalafil, vardenafil eller avanafil, legemidler som brukes til å behandle impotens eller for høyt blodtrykk i lungene
- legemidler som øker mengden av kalium i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin
- smertestillende legemidler av typen som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller selektive cyklooksygenase-2 (Cox-2)-hemmere. Dersom du tar et av disse, kan legen din ønske å kontrollere nyrefunksjonen din når du starter eller ved justering av behandlingen (se «Advarsler og forsiktighetsregler»)
- litium, et legemiddel som brukes til å behandle visse typer psykiatrisk sykdom
- furosemid, et legemiddel av typen kjent som diuretika, som brukes for å øke din urinproduksjon.
- nitroglyserin, et legemiddel som brukes til å behandle angina pectoris (brystsmerter under anstrengelse)
- visse typer antibiotika (rifamycingruppen), ciklosporin (brukes til å forhindre avstøtning av transplanterte organer) eller antivirale legemidler slik som ritonavir (brukes til å behandle hiv/aids)
- metformin, et legemiddel som brukes til å behandle diabetes

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

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Du må fortelle legen din dersom du tror du (eller barnet ditt) er (eller planlegger å bli) gravid. Legen vil vanligvis anbefale at du stopper å ta dette legemidlet før du blir gravid eller så snart som du vet at du er gravid, og vil råde deg til å ta et annet legemiddel istedenfor Entresto.

Dette legemidlet er ikke anbefalt tidlig i graviditeten, og må ikke tas når du er mer enn tre måneder på vei, da det kan medføre alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Entresto inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på 97 mg/103 mg, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Entresto

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

Legen din (eller legen til barnet ditt) bestemmer startdosen ut fra kroppsvekt og andre faktorer, inkludert tidligere brukte legemidler. Legen vil justere dosen hver 2.-4. uke til man finner den beste dosen.

Entresto skal gis to ganger daglig (én gang om morgenen og én gang om kvelden).

Se bruksanvisningen for hvordan man gjør klar og tar Entresto granulat.

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

Dersom du tar for mye av Entresto

Dersom du (eller barnet ditt) ved et uhell har tatt for mye Entresto-granulat, eller dersom noen andre har tatt granulatet ditt, må du kontakte lege umiddelbart. Hvis du (eller barnet ditt) blir veldig svimmel og/eller besvimer, må du fortelle dette til legen din så raskt som mulig og legge deg ned.

Dersom du (eller barnet ditt) har glemt å ta Entresto

Det anbefales at du tar legemidlet ditt til samme tid hver dag. Dersom du (eller barnet ditt) imidlertid glemmer én dose, skal du kun ta den neste dosen som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du (eller barnet ditt) avbryter behandlingen med Entresto

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Noen bivirkninger kan være alvorlige.

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

Andre mulige bivirkninger:

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

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

- lavt blodtrykk, som kan gi symptomer som svimmelhet og ørhet (hypotensjon)
- høyt nivå av kalium i blodet påvist i blodprøve (hypokalemi)
- nedsatt nyrefunksjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hoste
- svimmelhet
- diaré
- lavt nivå av røde blodceller påvist i blodprøve (anemi)
- tretthet (fatigue)
- (akutt) manglende evne for nyrene til å fungere skikkelig (nyresvikt)
- lavt nivå av kalium i blodet påvist i blodprøve (hypokalemi)
- hodepine
- besvimelse (synkope)
- svakhet (asteni)
- sykdomsfølelse (kvalme)
- lavt blodtrykk (svimmelhet, ørhet) ved skifte fra sittende eller liggende til stående posisjon
- gastritt (magesmerte, kvalme)
- følelse av at alt snurrer rundt (vertigo)
- lavt nivå av sukker i blodet påvist i blodprøver (hypoglykemi)

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

- allergisk reaksjon med utslett og kløe (overfølsomhet)
- svimmelhet ved skifte fra sittende til stående posisjon (postural svimmelhet)
- lavt nivå av natrium i blodet påvist i blodprøve (hyponatremi)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- se, høre eller føle ting som ikke er der (hallusinasjoner)
- endringer i søvnmønsteret (søvnforstyrrelse)

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- paranoia

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Entresto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser tegn på at den har vært åpnet.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Entresto

- Virkestoffer er sakubitril og valsartan.
 - Hvert Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsel som åpnes (granulat i kapsel), inneholder fire granulat-korn tilsvarende 6,1 mg sakubitril og 6,4 mg valsartan (som sakubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).
 - Hvert Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsel som åpnes (granulat i kapsel), inneholder ti granulat-korn tilsvarende 15,18 mg sakubitril og 16,07 mg valsartan (som sakubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).
- Andre innholdsstoffer i granulatet er mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika og talkum.
- Innholdsstoffer i filmdrasjeringen er basisk butylert metakrylatkopolymer talkum, stearinsyre og natriumlaurylsulfat (se slutten av avsnitt 2 under «Entresto inneholder natrium»).
- Innholdsstoffer i kapselskallet er hypromellose, titandioksid (E171), jernoksid (gult) (E172) (kun Entresto 15 mg/16 mg) og blekk.
 - Innholdsstoffer i blekket er skjellakk, propylenglykol, jernoksid (rødt) (E172), ammoniakopløsning (konsentrert) og kaliumhydroksid.

Hvordan Entresto ser ut og innholdet i pakningen

Entresto 6 mg/6 mg granulat-korn er hvite til svakt gule i fargen og runde i form, omtrent 2 mm i diameter og kommer i en kapsel. Kapselen består av en hvit topp merket med «04» i rødt og en gjennomsiktig bunn merket med «NVR» i rødt. Det er trykket en pil på både bunnen og toppen.

Entresto 15 mg/16 mg granulat-korn er hvite til svakt gule i fargen og runde i form, omtrent 2 mm i diameter og kommer i en kapsel. Kapselen består av en gul topp merket med «10» i rødt og en gjennomsiktig bunn merket med «NVR» i rødt. Det er trykket en pil på både bunnen og toppen.

Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsler som åpnes og Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsler som åpnes, kommer i pakninger som inneholder 60 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Farmaceutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning for Entresto 6 mg/6 mg granulat i kapsler som åpnes og Entresto 15 mg/16 mg granulat i kapsler som åpnes

Følg denne bruksanvisningen for å være sikker på at du gir Entresto granulat riktig til barnet ditt. Lege, apotek eller sykepleier vil vise deg hvordan du gjør det. Hvis du har noen spørsmål, spør noen av dem.

Entresto granulat kommer i kapsler og er tilgjengelig i to styrker: 6 mg/6 mg granulat og 15 mg/16 mg granulat. Kapslene er pakket i blisterkort. Avhengig av dosen barnet ditt trenger, kan du få én eller begge styrkene.

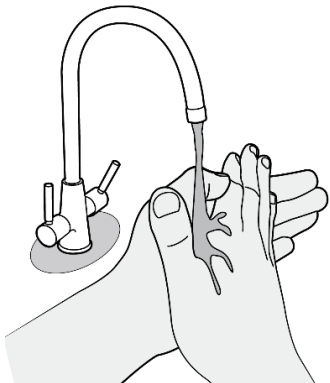
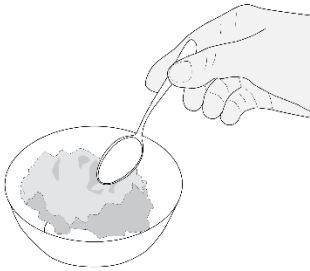
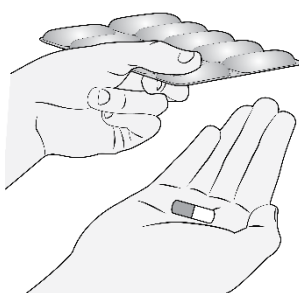
Du kan se forskjellen mellom de to styrkene på fargen på kapseltoppen og merkingen på den.

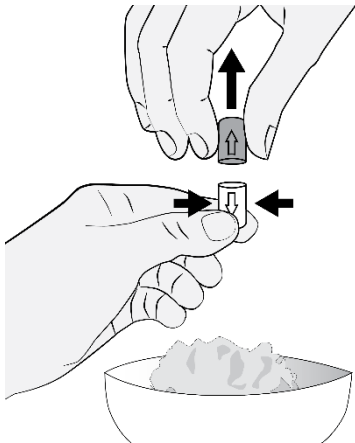
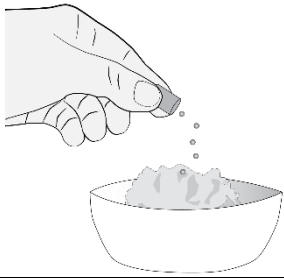

- Kapselen med 6 mg/6 mg granulat har en hvit topp merket med tallet 04.
- Kapselen med 15 mg/16 mg granulat har en gul topp merket med tallet 10.

Kapslene med Entresto granulat må åpnes før bruk.

IKKE svelg hele kapselen. IKKE svelg det tomme kapselskallet.

Dersom du bruker begge styrkene Entresto granulat, pass på at du får riktig antall kapsler av hver styrke, i henhold til hva lege, apotek eller sykepleier har sagt.

Steg 1	<ul style="list-style-type: none">• Vask og tørk hendene	
Steg 2	<ul style="list-style-type: none">• Legg følgende ting på en ren og flat overflate:<ul style="list-style-type: none">○ En liten bolle, kopp eller skje med en liten mengde mat som barnet liker.○ Blisterkort med kapsler med Entresto granulat.• Sjekk at du har riktig(e) styrke(r) med Entresto granulat.	
Steg 3	<ul style="list-style-type: none">• Trykk kapselen/kapslene ut av blisteret/blistrene.	

<p>Steg 4</p>	<p>For å åpne kapselen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold kapselen rett opp (med den fargede toppen øverst) så granulatkornene er i bunnen av kapselen. • Hold kapselen over den myke maten. • Trykk forsiktig på midten av kapselen og trekk litt slik at de to delene av kapselen løsner fra hverandre. Pass på at du ikke søler ut innholdet. 	
<p>Steg 5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tøm alt granulatet fra kapselen på maten. • Pass på at du ikke mister noe granulat. Gjenta steg 4 og 5 dersom du trenger mer enn én kapsel for å få den forskrevne dose. 	
<p>Steg 6</p>	<p>Gi maten med granulatet til barnet umiddelbart og sørg for at barnet spiser alt.</p> <p>Pass på at barnet ikke tygger granulatet for å unngå at smaken endres.</p>	
<p>Steg 7</p>	<p>Kast det tomme kapselskallet.</p>	