BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hjärtsvikt hos vuxna

Neparvis är avsett för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk hjärtsvikt

Neparvis är avsett för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos barn och ungdomar i åldern ett år eller äldre med systolisk vänsterkammardysfunktion (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Om en dos glöms ska patienten ta nästa dos vid den schemalagda tidpunkten.

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

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

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

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

Pediatrisk hjärtsvikt
Tabell 1 visar den rekommenderade dosen för pediatriska patienter. Den rekommenderade dosen ska tas oralt två gånger dagligen. Dosen ska ökas varannan till fjärde vecka till måldosen, beroende på vad som tolereras av patienten.

Neparvis filmdragerade tabletter är inte lämpliga för barn som väger mindre än 40 kg. Neparvis granulat finns tillgängligt för dessa patienter.

Tabell 1 Rekommenderad dostitrering

Patientvikt	Ska ges två gånger dagligen			
	Halva startdosen*	Startdos	Intermediärdos	Måldos
Pediatriska patienter < 40 kg	0,8 mg/kg#	1,6 mg/kg#	2,3 mg/kg#	3,1 mg/kg#
Pediatriska patienter minst 40 kg, < 50 kg	0,8 mg/kg#	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatriska patienter minst 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Halva startdosen rekommenderas till patienter som inte stått på en ACE-hämmare eller ARB eller som har tagit låga doser av dessa läkemedel, till patienter som har nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtreringshastighet [eGFR] <60 ml/min/1,73 m^2) och till patienter som har måttligt nedsatt leverfunktion (se särskilda populationer).
#0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg och 3,1 mg/kg avser den kombinerade mängden av sakubitril och valsartan och ska ges som granulat.

Hos patienter som inte för närvarande står på ACE-hämmare eller en ARB eller som tar låga doser av dessa läkemedel rekommenderas hälften av startdosen. För pediatriska patienter som väger 40 kg till mindre än 50 kg rekommenderas en startdos på 0,8 mg/kg två gånger dagligen (given som granulat). Efter start ska dosen ökas till standardstartdosen enligt den rekommenderade dostitreringen i tabell 1 och justeras var tredje till fjärde vecka.

Till exempel bör en pediatrisk patient som väger 25 kg som inte tidigare har tagit ACE-hämmare börja med halva standardstartdosen, vilket motsvarar 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) två gånger dagligen, given som granulat. Efter avrundning till närmaste antal hela kapslar motsvarar detta 2 kapslar om 6 mg/6 mg sakubitril/valsartan två gånger dagligen.

Behandling ska inte påbörjas hos patienter med serumkalium >5,3 mmol/l eller med systoliskt blodtryck (SBP) <5:e percentilen för patientens ålder. Om patienter har svårt att tolerera dosen (SBP <5:e percentilen för patientens ålder, symtomatisk hypotoni, hyperkalemi, njurdysfunktion), rekommenderas justering av samtidigt givna läkemedel, tillfällig nedtitrering eller utsättande av Neparvis (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer
Äldre
Dosen ska anpassas efter den äldre patientens njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m^2) njurfunktionsnedsättning.

Halva startdosen bör övervägas hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m^2). Eftersom det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet vad gäller patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 5.1), bör Neparvis användas med försiktighet och hälften av startdosen rekommenderas. Hos pediatriska patienter som väger 40 kg till mindre än 50 kg rekommenderas en startdos på 0,8 mg/kg två gånger dagligen (given som granulat). Efter start ska dosen ökas efter rekommenderad dostitrering varannan till var fjärde vecka.

Det finns ingen erfarenhet från patienter med terminal njursjukdom och användning av Neparvis rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering behövs när Neparvis ges till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A).

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) eller med aspartataminotransaminas- (ASAT)-/alaninaminotransaminas- (ALAT)-värden som överstiger den övre gränsen för normalvärdet med mer än det dubbla. Neparvis bör användas med försiktighet hos dessa patienter och hälften av startdosen rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hos pediatriska patienter som väger 40 kg till mindre än 50 kg rekommenderas en startdos på 0,8 mg/kg två gånger dagligen (given som granulat). Efter start ska dosen ökas efter rekommenderad dostitrering varannan till var fjärde vecka.

Neparvis är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller kolestas (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Neparvis hos barn under 1 år har inte fastställts. Data som för närvarande finns tillgängliga beskrivs i avsnitt 5.1, men ingen rekommendation om dosering kan ges.

Administreringssätt

Oral användning.
Neparvis kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletterna måste sväljas med ett glas vatten. Delning eller krossning av tabletterna rekommenderas inte.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Användning samtidigt med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.5). Neparvis får inte administreras förrän tidigast 36 timmar efter avbruten behandling med ACE-hämmare.
- Tidigare konstaterat angioödem relaterat till behandling med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.4).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem (se avsnitt 4.4).
- Användning samtidigt med aliskireninnehållande läkemedel hos patienter med diabetes mellitus eller patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas (se avsnitt 4.2).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

- Sakubitril/valsartan i kombination med en ACE-hämmare är kontraindicerat på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan får inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av en ACE-hämmare. Om behandlingen med sakubitril/valsartan avbryts får ACE-hämmare inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

- Sakubitril/valsartan i kombination med direkta reninhämmare som aliskiren rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Sakubitril/valsartan i kombination med aliskireninnehållande läkemedel är kontraindicerat till patienter med diabetes mellitus eller patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

- Neparvis innehåller valsartan och ska därför inte administreras samtidigt med ett annat ARB-innehållande läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Hypotension

Behandlingen ska inte initieras om inte SBP är ≥100 mmHg för vuxna patienter eller ≥5:e percentilen SBP för den pediatriska patientens ålder. Patienter med SBP under dessa värden har inte studerats (se avsnitt 5.1). Fall av symtomatisk hypotension har rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med sakubitril/valsartan i kliniska studier (se avsnitt 4.8), i synnerhet hos patienter ≥65 år, patienter med njursjukdom och patienter med lågt SBP (<112 mmHg). När behandlingen sätts in och under dostitrering med sakubitril/valsartan ska blodtrycket kontrolleras med jämna intervall. Om hypotension utvecklas rekommenderas tillfällig nedtitrering eller utsättning av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.2). Dosjustering av diuretika, samtidiga blodtryckssänkande medel och behandling av andra orsaker till hypotension (t.ex. hypovolemi) ska övervägas. Sannolikheten för symtomatisk hypotension är större vid hypovolemi orsakad t.ex. av diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Natriumbrist och/eller hypovolemi ska korrigeras innan behandlingen med sakubitril/valsartan inleds. Dock måste denna korrigerande åtgärd noga avvägas mot risken för hypervolemi.

Nedsatt njurfunktion

Bedömningen av patienter med hjärtsvikt ska alltid innefatta en undersökning av njurfunktionen. Patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion löper högre risk för hypotension (se avsnitt 4.2). Det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet vad gäller patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (uppskattad GFR <30 ml/min/1,73 m^2), och dessa patienter kan löpa högre risk för hypotension (se avsnitt 4.2). Erfarenhet saknas från patienter med terminal njursjukdom och användning av sakubitril/valsartan rekommenderas inte.

Försämrad njurfunktion

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

Hyperkalemi

Behandling ska inte påbörjas om serumkalium är >5,4 mmol/l hos vuxna patienter och >5,3 mmol/l hos pediatriska patienter. Användning av sakubitril/valsartan kan ha samband med ökad risk för hyperkalemi, men kan även leda till hypokalemi (se avsnitt 4.8). Monitorering av serumkalium rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer som njurfunktionsnedsättning, diabetes mellitus eller hypoaldosteronism eller står på diet med högt kaliumintag eller tar mineralkortikoidantagonister (se avsnitt 4.2). Om patienten får en kliniskt signifikant hyperkalemi rekommenderas förändring av samtidig läkemedelsbehandling alternativt tillfällig nedtitrering eller utsättning. Om serumkalium är >5,4 mmol/l ska utsättning övervägas.

Angioödem

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

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

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

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

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive valsartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med sakubitril/valsartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Patienter med njurartärstenos

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

Patienter med New York Heart Association- (NYHA)-funktionsklass IV

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

B-typ natriuretisk peptid (BNP)

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Psykiska störningar

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om 97 mg/103 mg, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som leder till en kontraindikation

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

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

Aliskiren
Samtidig användning av sakubitril/valsartan och aliskireninnehållande läkemedel är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus och patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan i kombination med direkta reninhämmare som aliskiren rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Kombination av sakubitril/valsartan med aliskiren kan vara förenad med en högre frekvens av biverkningar såsom hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Interaktioner som leder till att samtidig användning inte rekommenderas

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

Interaktioner som kräver försiktighet

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

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

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), däribland selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare)
Hos äldre patienter, patienter med hypovolemi (inklusive patienter som behandlas med diuretika) eller patienter med nedsatt njurfunktion, kan samtidig användning av sakubitril/valsartan och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas därför vid insättning eller förändring av behandling med sakubitril/valsartan till patienter som samtidigt använder NSAID (se avsnitt 4.4).

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

Furosemid
Samtidig administrering av sakubitril/valsartan och furosemid hade ingen effekt på sakubitril/valsartans farmakokinetik men sänkte C_{max} och AUC för furosemid med 50 % respektive 28 %. Inga relevanta förändringar av urinvolymen observerades, men utsöndringen av natrium via urinen var nedsatt 4 timmar och 24 timmar efter samtidig administrering. Den genomsnittliga dagliga

dosen furosemid var oförändrad från baslinjen till slutet av PARADIGM-HF-studien hos patienter som behandlades med sakubitril/valsartan.

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

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

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

Ingen signifikant interaktion

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

Begränsade data visar att sakubitril och dess aktiva metabolit LBQ657 utsöndras i bröstmjölk i mycket små mängder med en uppskattad relativ spädbarnsdos på 0,01 % för sakubitril och 0,46 % för den aktiva metaboliten LBQ657 när de administreras till ammande kvinnor i en dos på 24 mg/26 mg sakubitril/valsartan två gånger dagligen. Samma data visar att valsartan låg under detektionsgränsen. Det finns otillräcklig information angående effekterna av sakubitril/valsartan hos nyfödda/spädbarn. På grund av risken för biverkningar hos nyfödda/spädbarn som ammas rekommenderas inte Neparvis till kvinnor som ammar.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Biverkningarna rangordnas efter organsystem och frekvens, med den vanligaste först, enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna rangordnas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar

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

*Se beskrivning av utvalda biverkningar.
**Inklusive hörsel- och synhallucinationer.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

Pediatrisk population

I PANORAMA-HF-studien utvärderades säkerheten för sakubitril/valsartan i en randomiserad, aktivt kontrollerad, 52 veckor lång studie hos 375 pediatriska hjärtsviktspatienter i åldern 1 månad till <18 år jämfört med enalapril. De 215 patienter som övergick till den öppna långtids- förlängningsstudien (PANORAMA-HF OLE) hade en median behandlingstid på 2,5 år och upp till 4,5 år. Säkerhetsprofilen som observerades i båda studierna liknade den som observerats hos vuxna patienter. Säkerhetsdata från patienter i åldern 1 månad till <1 år var begränsade.

Begränsade säkerhetsdata finns tillgängliga för pediatriska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eller måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska effekterna av sakubitril/valsartan undersöktes efter enkeldoser och multipla doser till friska frivilliga försökspersoner och patienter med hjärtsvikt och överensstämmer med effekterna av samtidig neprilysinhämning och RAAS-blockad. I en 7 dagar lång valsartankontrollerad studie på patienter med reducerad ejektionsfraktion (HFrEF) resulterade administrering av sakubitril/valsartan i en initial ökning av natriures, ökad cGMP i urin, sänkta plasmanivåer av mid-regional pro-atriell natriuretisk peptid (MR-proANP) och N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) jämfört med valsartan. I en 21-dagarsstudie på HFrEF-patienter ökade sakubitril/valsartan signifikant ANP och cGMP i urinen och cGMP i plasma, samt minskade NT-proBNP, aldosteron och endotelin-1 i plasma jämfört med baslinjevärdena. AT1-receptorn blockerades också, vilket visade sig genom ökad reninaktivitet och reninkoncentration i plasma. I PARADIGM-HF-studien sänkte sakubitril/valsartan NT-proBNP i plasma och ökade BNP och cGMP i urinen jämfört med enalapril. I PANORAMA-HF-studien observerades en minskning av NT-proBNP vid vecka 4 och 12 för sakubitril/valsartan (40,2 % och 49,8 %) och enalapril (18,0 % och 44,9 %) jämfört med baslinjen. NT-proBNP-nivåerna fortsatte att minska under studiens längd med en minskning på 65,1 % för sakubitril/valsartan och 61,6 % för enalapril vid vecka 52 jämfört med baslinjen. BNP är inte en lämplig biomarkör för hjärtsvikt hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan eftersom BNP är ett neprilysinsubstrat (se avsnitt 4.4). NT-proBNP är inte ett neprilysinsubstrat och är därför en lämpligare biomarkör.

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

Neprilysin är ett av flera enzymer som medverkar vid clearance av amyloid-beta (Aβ) från hjärna och cerebrospinalvätska (CSV). Vid administrering av sakubitril/valsartan 194 mg sakubitril/206 mg valsartan en gång dagligen i två veckor till friska frivilliga sågs en ökning av Aβ1-38 i CSV jämfört med vid användning av placebo. Ingen förändring sågs av koncentrationerna av Aβ1-40 eller 1-42 i CSV. Den kliniska betydelsen av detta resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

Klinisk effekt och säkerhet

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

PARADIGM-HF
PARADIGM-HF, den pivotala fas 3-studien, var en multinationell, randomiserad, dubbelblind studie av 8 442 patienter där man jämförde sakubitril/valsartan med enalapril. Båda läkemedlen gavs till vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, NYHA-klass II–IV och reducerad ejektionsfraktion (vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) ≤40 %, senare ändrad till ≤35 %) som tillägg till annan hjärtsviktsbehandling. Primärt effektmått var det sammantagna resultatet avseende kardiovaskulär död och sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Patienter med SBP <100 mmHg, kraftig njurfunktionsnedsättning (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) och kraftig leverfunktionsnedsättning uteslöts vid screeningen och prospektiva studier av dessa patienter utfördes därför inte.

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

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

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

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

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

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

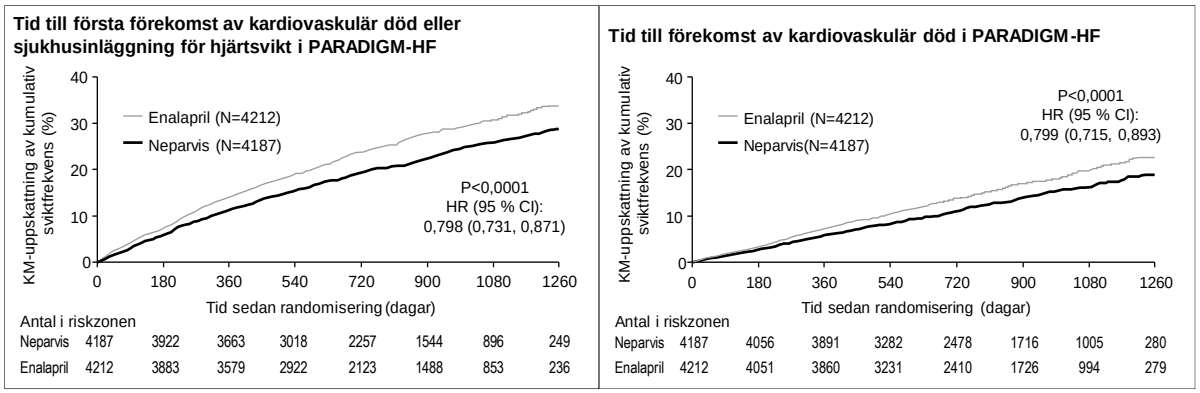
Sakubitril/valsartan förbättrade överlevnaden genom en signifikant minskad mortalitet av alla orsaker med 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativ riskreduktion var 16 % jämfört med enalapril (se tabell 3).

Tabell 3 Behandlingseffekt för det primära sammantagna effektmåttet, dess komponenter samt mortalitet oavsett orsak under en uppföljningstid på i median 27 månader

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

*Primärt effektmått definierades som tid till första kardiovaskulära dödsfall eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt.
**Kardiovaskulär död omfattar alla patienter som avled fram till brytdatum för studien, oavsett tidigare sjukhusinläggning.
***Ensidigt p-värde
♯ Komplett analysset

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



TITRATION

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

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

Pediatrisk population

PANORAMA-HF
PANORAMA-HF, en fas 3-studie, var en multinationell, randomiserad, dubbelblind studie som jämförde sakubitril/valsartan och enalapril hos 375 pediatriska patienter i åldern 1 månad till <18 år med hjärtsvikt på grund av systolisk dysfunktion i vänster kammare (LVEF ≤45 % eller fraktionerad förkortning (fractional shortening) ≤22,5 %). Det primära syftet var att fastställa huruvida sakubitril/valsartan var överlägsen enalapril hos pediatriska HF-patienter under en behandlingstid på 52 veckor med ett effektmått baserat på global ranking. Det primära effektmåttet baserat på global ranking härleddes genom att rangordna patienter (sämsta till bästa utfall) baserat på kliniska händelser som dödsfall, initiering av mekaniskt livsuppehållande behandling, inklusion i väntelista för akut hjärttransplantation, försämrad hjärtsvikt, mått på funktionell kapacitet (NYHA-/ROSS-poäng) och av patienten rapporterade hjärtsviktssymtom (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Patienter med systemiskt högerkammar- eller enkammarhjärta samt patienter med restriktiv eller hypertrofisk kardiomyopati exkluderades från studien. Målunderhållsdosen av sakubitril/valsartan var 2,3 mg/kg två gånger dagligen hos pediatriska patienter i åldern 1 månad till <1 år och 3,1 mg/kg två gånger dagligen hos patienter i åldern 1 till <18 år med en maximal dos på 200 mg två gånger dagligen. Målunderhållsdosen av enalapril var 0,15 mg/kg två gånger dagligen hos pediatriska patienter i åldern 1 månad till <1 år och 0,2 mg/kg två gånger dagligen hos patienter i åldern 1 till <18 år med en maximal dos på 10 mg två gånger dagligen.

I studien var 9 patienter i åldern 1 månad till <1 år, 61 patienter var i åldern 1 år till <2 år, 85 patienter var i åldern 2 till <6 år och 220 patienter var i åldern 6 till <18 år. Vid baslinjen var 15,7 % av patienterna NYHA-/ROSS-klass I, 69,3 % var klass II, 14,4 % var klass III och 0,5 % var klass IV. Medelvärdet för LVEF var 32 %. De vanligaste bakomliggande orsakerna till hjärtsvikt var kardiomyopatirelaterade (63,5 %). Innan studiedeltagandet behandlades patienterna oftast med ACE-hämmare/ARB (93 %), betablockerare (70 %), aldosteronantagonister (70 %) och diuretika (84 %).

Mann-Whitney-oddset för det primära effektmåttet baserat på global ranking var 0,907 (95 % CI 0,72; 1,14), numeriskt till förmån för sakubitril/valsartan (se tabell 4). Sakubitril/valsartan och enalapril visade jämförbara kliniskt relevanta förbättringar i de sekundära effektmåtten för NYHA-/ROSS-klassen och förändring av PGIS-poäng jämfört med baslinjen. Vid vecka 52 var förändringarna i NYHA-/ROSS-funktionsklass från baslinjen: förbättrade hos 37,7 % och 34,0 %; oförändrad hos 50,6 % och 56,6 %; försämrades hos 11,7 % och 9,4 % av patienterna för sakubitril/valsartan respektive enalapril. På liknande sätt var förändringarna i PGIS-poängen från baslinjen: förbättrade hos 35,5 % och 34,8 %; oförändrad hos 48,0 % och 47,5 %; försämrades hos 16,5 % och 17,7 % av patienterna för sakubitril/valsartan respektive enalapril. NT-proBNP reducerades avsevärt från baslinjen i båda behandlingsgrupperna. Omfattningen av NT-proBNP-reduktionen med Neparvis var liknande den som observerades hos vuxna hjärtsviktspatienter i PARADIGM-HF. Eftersom sakubitril/valsartan förbättrade utfall och minskade NT-proBNP i PARADIGM-HF, ansågs minskningarna av NT-proBNP i kombination med de symtomatiska och funktionella förbättringarna från baslinjen i PANORAMA-HF vara en rimlig grund för att dra slutsatser om kliniska fördelar hos pediatriska hjärtsviktspatienter. Det fanns för få patienter under 1 år för att utvärdera effekten av sakubitril/valsartan i denna åldersgrupp.

Tabell 4 Behandlingseffekt för det primära effektmåttet baserat på global ranking i PANORAMA-HF

	Sakubitril/valsartan N=187	**Enalapril N=188**	**Behandlingseffekt**
Primärt effektmått baserat på global ranking	Sannolikhet för gynnsamt resultat (%)*	Sannolikhet för gynnsamt resultat (%)*	Odds** (95 % KI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*Sannolikheten för gynnsamt resultat eller Mann-Whitney-sannolikhet (MWP) för den givna behandlingen uppskattades baserat på andelen vinster vid parvisa jämförelser av global rankingpoäng mellan sakubitril-/valsartanbehandlade patienter kontra enalaprilbehandlade patienter (varje högre poäng räknas som en vinst och varje lika poäng räknas som en halv vinst).
**Mann-Whitney-oddset beräknades, som den uppskattade MWP för enalapril delat med den uppskattade MWP för sakubitril/valsartan, med odds <1 till förmån för sakubitril/valsartan och >1 till förmån för enalapril.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Vuxen population

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

Efter dosering av sakubitril/valsartan två gånger dagligen uppnås steady-state för sakubitril, LBQ567 och valsartan inom tre dygn. Vid steady-state ackumuleras inte sakubitril eller valsartan i någon större omfattning, medan LBQ657 ackumuleras 1,6 gånger. Administrering med föda har ingen kliniskt signifikant inverkan på den systemiska exponeringen för sakubitril, LBQ657 eller valsartan. Sakubitril/valsartan kan administreras med eller utan föda.

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

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

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

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

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

Sakubitril, LBQ657 och valsartan elimineras från plasma med en genomsnittlig elimineringshalveringstid ($T_{½}$) på cirka 1,43 timmar, 11,48 timmar respektive 9,90 timmar.

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

Särskilda populationer

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

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

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

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för sakubitril/valsartan utvärderades hos pediatriska hjärtsviktspatienter i åldern 1 månad till <1 år och 1 år till <18 år och indikerade att den farmakokinetiska profilen för sakubitril/valsartan hos pediatriska och vuxna patienter är likartad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Fertilitet, reproduktion och utveckling

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

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

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

Övriga prekliniska resultat

Sakubitril/valsartan
Sakubitril/valsartans effekter på koncentrationen av amyloid-beta (Aβ) i CSV och hjärnvävnad undersöktes hos unga (2–4 år gamla) cynomolgusapor som behandlades med sakubitril/valsartan (24 mg sakubitril/26 mg valsartan/kg/dag) i två veckor. I denna studie minskade clearance av Aβ hos cynomolgusapor, som medförde ökade koncentrationer av Aβ1-40, 1-42 och 1-38 i CSV. Ingen motsvarande ökning av Aβ sågs i hjärnan. Ingen ökning av Aβ1-40 och 1–42 i observerades i CSV under en tvåveckorsstudie på friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 5.1). Inte heller sågs några tecken på amyloida plack i hjärnan hos cynomolgusapor i en toxikologistudie där dessa behandlades med sakubitril/valsartan 146 mg sakubitril/154 mg valsartan/kg/dag i 39 veckor. Dock gjordes ingen kvantitativ mätning av amyloidinnehållet i denna studie.

Sakubitril
Hos juvenila råttor som behandlades med sakubitril (7 till 70 dagar postnatalt) sågs reducerad åldersrelaterad utveckling av benmassan och reducerad benlängdstillväxt vid ungefär 2 gånger AUC-exponeringen för den aktiva metaboliten av sakubitril, LBQ657, baserat på pediatrisk klinisk dos sakubitril/valsartan om 3,1 mg/kg två gånger dagligen. Mekanismen för dessa fynd hos unga råttor och följaktligen relevansen för den humana pediatriska populationen, är okänd. En studie på vuxna råttor visade endast en minimal och övergående hämmande effekt på bentätheten, men inga effekter på övriga parametrar relevanta för bentillväxten. Detta tyder på att sakubitril inte har några relevanta effekter på skelettet hos vuxna patienter under normala förhållanden. En lätt, övergående påverkan av sakubitril i de tidiga frakturläkningsfaserna hos vuxna kan dock inte uteslutas. Kliniska data från pediatriska patienter (PANORAMA-HF-studien) visade inga bevis för att sakubitril/valsartan har en inverkan på kroppsvikt, längd, huvudomkrets och frakturfrekvens. Bentäthet mättes inte i studien. Långtidsdata från pediatriska patienter (PANORAMA-HF OLE) visade inga tecken på negativ effekt av sacubitril/valsartan på (ben)tillväxt eller frakturfrekvens.

Valsartan
Hos juvenila råttor som behandlades med valsartan (7 till 70 dagar postnatalt) gav doser så låga som 1 mg/kg/dag kvarstående irreversibla njurförändringar i form av tubulär nefropati (ibland åtföljd av tubulär epitelial nekros) och vidgat njurbäcken. Dessa njurförändringar motsvarar en förväntad förstärkt effekt av angiotensinkonverterande enzymhämmare och angiotensin II-antagonister. Sådana effekter observeras om råttor behandlas under de första 13 levnadsdagarna. Denna tidsperiod motsvarar 36 veckors gestation hos människa, som i enstaka fall kan förlängas till upp till 44 veckor efter konceptionen hos människa. Funktionell njurmognad är en pågående process inom det första levnadsåret hos människa. Följaktligen kan en klinisk relevans hos pediatriska patienter yngre än 1 år inte uteslutas, medan prekliniska data inte indikerar någon säkerhetsrisk för pediatriska patienter äldre än 1 år.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa
Krospovidon, typ A
Magnesiumstearat
Talk
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmhölje

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter
Hypromellos, typ 2910 (3 mPa s)
Titandioxid (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter
Hypromellos, typ 2910 (3 mPa s)
Titandioxid (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter
Hypromellos, typ 2910 (3 mPa s)
Titandioxid (E171)
Makrogol (4000)
Talk
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVD/PVDC/-blister.

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter

EU/1/16/1103/001
EU/1/16/1103/008-010
EU/1/16/1103/017

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter

EU/1/16/1103/002-004
EU/1/16/1103/011-013

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter

EU/1/16/1103/005-007
EU/1/16/1103/014-016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 maj 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 11 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas
Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

Varje kapsel innehåller fyra granulat motsvarande 6,1 mg sakubitril och 6,4 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

Varje kapsel innehåller tio granulat motsvarande 15,18 mg sakubitril och 16,07 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat i kapslar avsedda att öppnas (granulat i kapsel)

Varje granulat är vitt till svagt gult till färgen och runda, bikonvext till formen och cirka 2 mm i diameter. De tillhandahålls i en hård kapsel som måste öppnas före administrering.

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

Kapseln består av en vitfärgad överdel, märkt ”04” i rött och en transparent underdel, märkt ”NVR” i rött. En pil är tryckt på både underdelen och överdelen.

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

Kapseln består av en gulfärgad överdel, märkt ”10” i rött och en transparent underdel, märkt ”NVR” i rött. En pil är tryckt på både underdelen och överdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pediatrisk hjärtsvikt

Neparvis är avsett för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos barn och ungdomar i åldern ett år eller äldre med systolisk vänsterkammardysfunktion (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Om en dos glöms ska patienten ta nästa dos vid den schemalagda tidpunkten.

Pediatrisk hjärtsvikt
Tabell 1 visar den rekommenderade dosen för pediatriska patienter. Den rekommenderade dosen ska tas oralt två gånger dagligen. Dosen ska ökas varannan till fjärde vecka till måldosen, beroende på vad som tolereras av patienten.

Den lägsta rekommenderade dosen är 6 mg/6 mg. Doserna kan avrundas uppåt eller nedåt till närmaste kombination av hela 6 mg/6 mg och/eller 15 mg/16 mg kapslar. När dosen avrundas uppåt eller nedåt under upptitreringsfasen, bör man överväga att säkerställa en progressiv ökning av måldosen.

För patienter som väger mer än 40 kg kan Neparvis filmdragerade tabletter användas.

Tabell 1 Rekommenderad dostitrering

Patientvikt	Ska ges två gånger dagligen			
	Halva startdosen*	Startdos	Intermediärdos	Måldos
Pediatriska patienter < 40 kg	0,8 mg/kg#	1,6 mg/kg#	2,3 mg/kg#	3,1 mg/kg#
Pediatriska patienter minst 40 kg, < 50 kg	0,8 mg/kg#	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatriska patienter minst 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Halva startdosen rekommenderas till patienter som inte stått på en ACE-hämmare eller ARB eller som har tagit låga doser av dessa läkemedel, till patienter som har nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtreringshastighet [eGFR] <60 ml/min/1,73 m^2) och till patienter som har måttligt nedsatt leverfunktion (se särskilda populationer).
#0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg och 3,1 mg/kg avser den kombinerade mängden av sakubitril och valsartan och ska ges som granulat.

Hos patienter som inte för närvarande står på ACE-hämmare eller en ARB eller som tar låga doser av dessa läkemedel rekommenderas hälften av startdosen. För pediatriska patienter som väger 40 kg till mindre än 50 kg rekommenderas en startdos på 0,8 mg/kg två gånger dagligen (given som granulat). Efter start ska dosen ökas till standardstartdosen enligt den rekommenderade dostitreringen i tabell 1 och justeras var tredje till fjärde vecka.

Till exempel bör en pediatrisk patient som väger 25 kg som inte tidigare har tagit ACE-hämmare börja med halva standardstartdosen, vilket motsvarar 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) två gånger dagligen, given som granulat. Efter avrundning till närmaste antal hela kapslar motsvarar detta 2 kapslar om 6 mg/6 mg sakubitril/valsartan två gånger dagligen.

Behandling ska inte påbörjas hos patienter med serumkalium >5,3 mmol/l eller med systoliskt blodtryck (SBP) <5:e percentilen för patientens ålder. Om patienter har svårt att tolerera dosen (SBP <5:e percentilen för patientens ålder, symtomatisk hypotoni, hyperkalemi, njurdysfunktion), rekommenderas justering av samtidigt givna läkemedel, tillfällig nedtitrering eller utsättande av Neparvis (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m^2) njurfunktionsnedsättning.

Halva startdosen bör övervägas hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m^2). Eftersom det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet vad gäller patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 5.1), bör Neparvis användas med försiktighet och hälften av startdosen rekommenderas. Hos pediatriska patienter som väger 40 kg till mindre än 50 kg rekommenderas en startdos på 0,8 mg/kg två gånger dagligen. Efter start ska dosen ökas efter rekommenderad dostitrering varannan till var fjärde vecka.

Det finns ingen erfarenhet från patienter med terminal njursjukdom och användning av Neparvis rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering behövs när Neparvis ges till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A).

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) eller med aspartataminotransaminas- (ASAT)-/ alaninaminotransaminas- (ALAT)-värden som överstiger den övre gränsen för normalvärdet med mer än det dubbla. Neparvis bör användas med försiktighet hos dessa patienter och hälften av startdosen rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hos pediatriska patienter som väger 40 kg till mindre än 50 kg rekommenderas en startdos på 0,8 mg/kg två gånger dagligen. Efter start ska dosen ökas efter rekommenderad dostitrering varannan till var fjärde vecka.

Neparvis är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller kolestas (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Neparvis hos barn och ungdomar under 1 år har inte fastställts. Data som för närvarande finns tillgängliga beskrivs i avsnitt 5.1, men ingen rekommendation om dosering kan ges.

Administreringssätt

Oral användning.

Neparvis granulat ges genom att öppna kapseln och strö innehållet på en liten mängd mat med mjuk konsistens (1 till 2 teskedar). Mat som innehåller granulatet måste konsumeras omedelbart. Patienter kan få antingen 6 mg/6 mg (vit överdel) eller 15 mg/16 mg (gul överdel) kapslar eller båda för att uppnå de nödvändiga doserna (se avsnitt 6.6). Kapseln får inte sväljas. De tomma höljena måste kasseras efter användning och inte sväljas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Användning samtidigt med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.5). Neparvis får inte administreras förrän tidigast 36 timmar efter avbruten behandling med ACE-hämmare.
- Tidigare konstaterat angioödem relaterat till behandling med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.4).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem (se avsnitt 4.4).
- Användning samtidigt med aliskireninnehållande läkemedel hos patienter med diabetes mellitus eller patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas (se avsnitt 4.2).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

- Sakubitril/valsartan i kombination med en ACE-hämmare är kontraindicerat på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan får inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av en ACE-hämmare. Om behandlingen med sakubitril/valsartan avbryts får ACE-hämmare inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

- Sakubitril/valsartan i kombination med direkta reninhämmare som aliskiren rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Sakubitril/valsartan i kombination med aliskireninnehållande läkemedel är kontraindicerat till patienter med diabetes mellitus eller patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

- Neparvis innehåller valsartan och ska därför inte administreras samtidigt med ett annat ARB-innehållande läkemedel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Hypotension

Behandlingen ska inte initieras om inte SBP är ≥100 mmHg för vuxna patienter eller ≥5:e percentilen SBP för den pediatriska patientens ålder. Patienter med SBP under dessa värden har inte studerats (se avsnitt 5.1). Fall av symtomatisk hypotension har rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med sakubitril/valsartan i kliniska studier (se avsnitt 4.8), i synnerhet hos patienter ≥65 år, patienter med njursjukdom och patienter med lågt SBP (<112 mmHg). När behandlingen sätts in och under dostitrering med sakubitril/valsartan ska blodtrycket kontrolleras med jämna intervall. Om hypotension utvecklas rekommenderas tillfällig nedtitrering eller utsättning av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.2). Dosjustering av diuretika, samtidiga blodtryckssänkande medel och behandling av andra orsaker till hypotension (t.ex. hypovolemi) ska övervägas. Sannolikheten för symtomatisk hypotension är större vid hypovolemi orsakad t.ex. av diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Natriumbrist och/eller hypovolemi ska korrigeras innan behandlingen med sakubitril/valsartan inleds. Dock måste denna korrigerande åtgärd noga avvägas mot risken för hypervolemi.

Nedsatt njurfunktion

Bedömningen av patienter med hjärtsvikt ska alltid innefatta en undersökning av njurfunktionen. Patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion löper högre risk för hypotension (se avsnitt 4.2). Det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet vad gäller patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (uppskattad GFR <30 ml/min/1,73 m^2), och dessa patienter kan löpa högre risk för hypotension (se avsnitt 4.2). Erfarenhet saknas från patienter med terminal njursjukdom och användning av sakubitril/valsartan rekommenderas inte.

Försämrad njurfunktion

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

Hyperkalemi

Behandling ska inte påbörjas om serumkalium är >5,4 mmol/l hos vuxna patienter och >5,3 mmol/l hos pediatriska patienter. Användning av sakubitril/valsartan kan ha samband med ökad risk för hyperkalemi, men kan även leda till hypokalemi (se avsnitt 4.8). Monitorering av serumkalium rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer som njurfunktionsnedsättning, diabetes mellitus eller hypoaldosteronism eller står på diet med högt kaliumintag eller tar mineralkortikoidantagonister (se avsnitt 4.2). Om patienten får en kliniskt signifikant hyperkalemi rekommenderas förändring av samtidig läkemedelsbehandling alternativt tillfällig nedtitrering eller utsättning. Om serumkalium är >5,4 mmol/l ska utsättning övervägas.

Angioödem

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

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

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

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

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive valsartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med sakubitril/valsartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Patienter med njurartärstenos

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

Patienter med New York Heart Association- (NYHA)-funktionsklass IV

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

B-typ natriuretisk peptid (BNP)

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Psykiska störningar

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om 97 mg/103 mg, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som leder till en kontraindikation

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

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

Aliskiren
Samtidig användning av sakubitril/valsartan och aliskireninnehållande läkemedel är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus och patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan i kombination med direkta reninhämmare som aliskiren rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Kombination av sakubitril/valsartan med aliskiren kan vara förenad med en högre frekvens av biverkningar såsom hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Interaktioner som leder till att samtidig användning inte rekommenderas

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

Interaktioner som kräver försiktighet

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

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

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), däribland selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare)
Hos äldre patienter, patienter med hypovolemi (inklusive patienter som behandlas med diuretika) eller patienter med nedsatt njurfunktion, kan samtidig användning av sakubitril/valsartan och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas därför vid insättning eller förändring av behandling med sakubitril/valsartan till patienter som samtidigt använder NSAID (se avsnitt 4.4).

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

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

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

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

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

Ingen signifikant interaktion

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

Begränsade data visar att sakubitril och dess aktiva metabolit LBQ657 utsöndras i bröstmjölk i mycket små mängder med en uppskattad relativ spädbarnsdos på 0,01 % för sakubitril och 0,46 % för den aktiva metaboliten LBQ657 när de administreras till ammande kvinnor i en dos på 24 mg/26 mg sakubitril/valsartan två gånger dagligen. Samma data visar att valsartan låg under detektionsgränsen. Det finns otillräcklig information angående effekterna av sakubitril/valsartan hos nyfödda/spädbarn, På grund av risken för biverkningar hos nyfödda/spädbarn som ammas rekommenderas inte Neparvis till kvinnor som ammar.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Biverkningarna rangordnas efter organsystem och frekvens, med den vanligaste först, enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna rangordnas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar

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

*Se beskrivning av utvalda biverkningar.
**Inklusive hörsel- och synhallucinationer.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

Pediatrisk population

I PANORAMA-HF-studien utvärderades säkerheten för sakubitril/valsartan i en randomiserad, aktivt kontrollerad, 52 veckor lång studie hos 375 pediatriska hjärtsviktspatienter i åldern 1 månad till <18 år jämfört med enalapril. De 215 patienter som övergick till den öppna långtids- förlängningsstudien (PANORAMA-HF OLE) hade en median behandlingstid på 2,5 år och upp till 4,5 år. Säkerhetsprofilen som observerades i båda studierna liknade den som observerats hos vuxna patienter. Säkerhetsdata från patienter i åldern 1 månad till <1 år var begränsade.

Begränsade säkerhetsdata finns tillgängliga för pediatriska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion eller måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska effekterna av sakubitril/valsartan undersöktes efter enkeldoser och multipla doser till friska frivilliga försökspersoner och patienter med hjärtsvikt och överensstämmer med effekterna av samtidig neprilysinhämning och RAAS-blockad. I en 7 dagar lång valsartankontrollerad studie på patienter med reducerad ejektionsfraktion (HFrEF) resulterade administrering av sakubitril/valsartan i en initial ökning av natriures, ökad cGMP i urin, sänkta plasmanivåer av mid-regional pro-atriell natriuretisk peptid (MR-proANP) och N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) jämfört med valsartan. I en 21-dagarsstudie på HFrEF-patienter ökade sakubitril/valsartan signifikant ANP och cGMP i urinen och cGMP i plasma, samt minskade NT-proBNP, aldosteron och endotelin-1 i plasma jämfört med baslinjevärdena. AT1-receptorn blockerades också, vilket visade sig genom ökad reninaktivitet och reninkoncentration i plasma. I PARADIGM-HF-studien sänkte sakubitril/valsartan NT-proBNP i plasma och ökade BNP och cGMP i urinen jämfört med enalapril. I PANORAMA-HF-studien observerades en minskning av NT-proBNP vid vecka 4 och 12 för sakubitril/valsartan (40,2 % och 49,8 %) och enalapril (18,0 % och 44,9 %) jämfört med baslinjen. NT-proBNP-nivåerna fortsatte att minska under studiens längd med en minskning på 65,1 % för sakubitril/valsartan och 61,6 % för enalapril vid vecka 52 jämfört med baslinjen. BNP är inte en lämplig biomarkör för hjärtsvikt hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan eftersom BNP är ett neprilysinsubstrat (se avsnitt 4.4). NT-proBNP är inte ett neprilysinsubstrat och är därför en lämpligare biomarkör.

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

Neprilysin är ett av flera enzymer som medverkar vid clearance av amyloid-beta (Aβ) från hjärna och cerebrospinalvätska (CSV). Vid administrering av sakubitril/valsartan 194 mg sakubitril/206 mg valsartan en gång dagligen i två veckor till friska frivilliga sågs en ökning av Aβ1-38 i CSV jämfört med vid användning av placebo. Ingen förändring sågs av koncentrationerna av Aβ1-40 eller 1-42 i CSV. Den kliniska betydelsen av detta resultat är okänd (se avsnitt 5.3).

Klinisk effekt och säkerhet

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

PARADIGM-HF
PARADIGM-HF, den pivotala fas 3-studien, var en multinationell, randomiserad, dubbelblind studie av 8 442 patienter där man jämförde sakubitril/valsartan med enalapril. Båda läkemedlen gavs till vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, NYHA-klass II–IV och reducerad ejektionsfraktion (vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) ≤40 %, senare ändrad till ≤35 %) som tillägg till annan hjärtsviktsbehandling. Primärt effektmått var det sammantagna resultatet avseende kardiovaskulär död och sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Patienter med SBP <100 mmHg, kraftig njurfunktionsnedsättning (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) och kraftig leverfunktionsnedsättning uteslöts vid screeningen och prospektiva studier av dessa patienter utfördes därför inte.

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

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

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

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

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

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

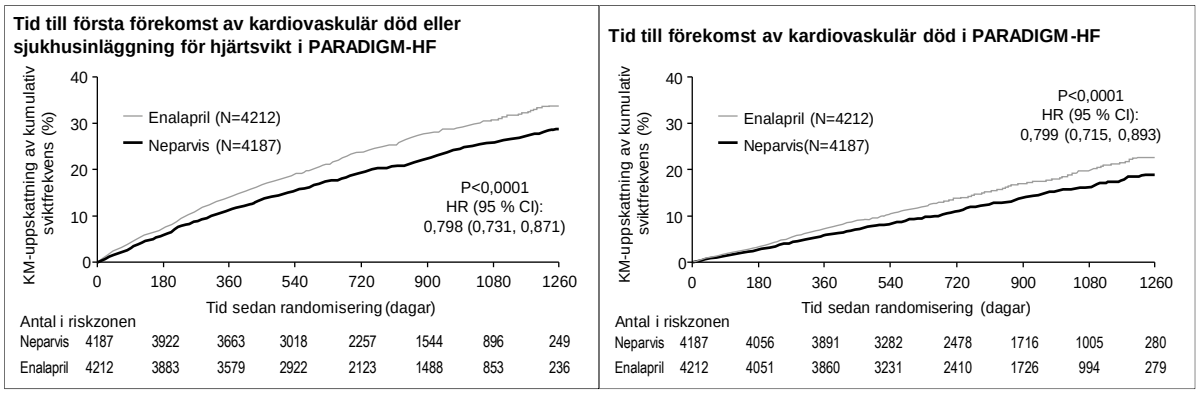
Sakubitril/valsartan förbättrade överlevnaden genom en signifikant minskad mortalitet av alla orsaker med 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativ riskreduktion var 16 % jämfört med enalapril (se tabell 3).

Tabell 3 Behandlingseffekt för det primära sammantagna effektmåttet, dess komponenter samt mortalitet oavsett orsak under en uppföljningstid på i median 27 månader

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

*Primärt effektmått definierades som tid till första kardiovaskulära dödsfall eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt.
**Kardiovaskulär död omfattar alla patienter som avled fram till brytdatum för studien, oavsett tidigare sjukhusinläggning.
***Ensidigt p-värde
♯ Komplett analysset

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



TITRATION

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

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

Pediatrisk population

PANORAMA-HF
PANORAMA-HF, en fas 3-studie, var en multinationell, randomiserad, dubbelblind studie som jämförde sakubitril/valsartan och enalapril hos 375 pediatriska patienter i åldern 1 månad till <18 år med hjärtsvikt på grund av systolisk dysfunktion i vänster kammare (LVEF ≤45 % eller fraktionerad förkortning (fractional shortening) ≤22,5 %). Det primära syftet var att fastställa huruvida sakubitril/valsartan var överlägsen enalapril hos pediatriska HF-patienter under en behandlingstid på 52 veckor med ett effektmått baserat på global ranking. Det primära effektmåttet baserat på global ranking härleddes genom att rangordna patienter (sämsta till bästa utfall) baserat på kliniska händelser som dödsfall, initiering av mekaniskt livsuppehållande behandling, inklusion i väntelista för akut hjärttransplantation, försämrad hjärtsvikt, mått på funktionell kapacitet (NYHA-/ROSS-poäng) och av patienten rapporterade hjärtsviktssymtom (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Patienter med systemiskt högerkammar- eller enkammarhjärta samt patienter med restriktiv eller hypertrofisk kardiomyopati exkluderades från studien. Målunderhållsdosen av sakubitril/valsartan var 2,3 mg/kg två gånger dagligen hos pediatriska patienter i åldern 1 månad till <1 år och 3,1 mg/kg två gånger dagligen hos patienter i åldern 1 till <18 år med en maximal dos på 200 mg två gånger dagligen. Målunderhållsdosen av enalapril var 0,15 mg/kg två gånger dagligen hos pediatriska patienter i åldern 1 månad till <1 år och 0,2 mg/kg två gånger dagligen hos patienter i åldern 1 till <18 år med en maximal dos på 10 mg två gånger dagligen.

I studien var 9 patienter i åldern 1 månad till <1 år, 61 patienter var i åldern 1 år till <2 år, 85 patienter var i åldern 2 till <6 år och 220 patienter var i åldern 6 till <18 år. Vid baslinjen var 15,7 % av patienterna NYHA-/ROSS-klass I, 69,3 % var klass II, 14,4 % var klass III och 0,5 % var klass IV. Medelvärdet för LVEF var 32 %. De vanligaste bakomliggande orsakerna till hjärtsvikt var kardiomyopatirelaterade (63,5 %). Innan studiedeltagandet behandlades patienterna oftast med ACE-hämmare/ARB (93 %), betablockerare (70 %), aldosteronantagonister (70 %) och diuretika (84 %).

Mann-Whitney-oddset för det primära effektmåttet baserat på global ranking var 0,907 (95 % CI 0,72; 1,14), numeriskt till förmån för sakubitril/valsartan (se tabell 4). Sakubitril/valsartan och enalapril visade jämförbara kliniskt relevanta förbättringar i de sekundära effektmåtten för NYHA-/ROSS-klassen och förändring av PGIS-poäng jämfört med baslinjen. Vid vecka 52 var förändringarna i NYHA-/ROSS-funktionsklass från baslinjen: förbättrade hos 37,7 % och 34,0 %; oförändrad hos 50,6 % och 56,6 %; försämrades hos 11,7 % och 9,4 % av patienterna för sakubitril/valsartan respektive enalapril. På liknande sätt var förändringarna i PGIS-poängen från baslinjen: förbättrade hos 35,5 % och 34,8 %; oförändrad hos 48,0 % och 47,5 %; försämrades hos 16,5 % och 17,7 % av patienterna för sakubitril/valsartan respektive enalapril. NT-proBNP reducerades avsevärt från baslinjen i båda behandlingsgrupperna. Omfattningen av NT-proBNP-reduktionen med Neparvis var liknande den som observerades hos vuxna hjärtsviktspatienter i PARADIGM-HF. Eftersom sakubitril/valsartan förbättrade utfall och minskade NT-proBNP i PARADIGM-HF, ansågs minskningarna av NT-proBNP i kombination med de symtomatiska och funktionella förbättringarna från baslinjen i PANORAMA-HF vara en rimlig grund för att dra slutsatser om kliniska fördelar hos pediatriska hjärtsviktspatienter . Det fanns för få patienter under 1 år för att utvärdera effekten av sakubitril/valsartan i denna åldersgrupp.

Tabell 4 Behandlingseffekt för det primära effektmåttet baserat på global ranking i PANORAMA-HF

	Sakubitril/valsartan N=187	**Enalapril N=188**	**Behandlingseffekt**
Primärt effektmått baserat på global ranking	Sannolikhet för gynnsamt resultat (%)*	Sannolikhet för gynnsamt resultat (%)*	Odds** (95 % KI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*Sannolikheten för gynnsamt resultat eller Mann-Whitney-sannolikhet (MWP) för den givna behandlingen uppskattades baserat på andelen vinster vid parvisa jämförelser av global rankingpoäng mellan sakubitril-/valsartanbehandlade patienter kontra enalaprilbehandlade patienter (varje högre poäng räknas som en vinst och varje lika poäng räknas som en halv vinst).
**Mann-Whitney-oddset beräknades, som den uppskattade MWP för enalapril delat med den uppskattade MWP för sakubitril/valsartan, med odds <1 till förmån för sakubitril/valsartan och >1 till förmån för enalapril.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för sakubitril/valsartan utvärderades hos pediatriska hjärtsviktspatienter i åldern 1 månad till <1 år och 1 år till <18 år och indikerade att den farmakokinetiska profilen för sakubitril/valsartan hos pediatriska och vuxna patienter är likartad.

Vuxen population

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

Efter dosering av sakubitril/valsartan två gånger dagligen uppnås steady-state för sakubitril, LBQ567 och valsartan inom tre dygn. Vid steady-state ackumuleras inte sakubitril eller valsartan i någon större omfattning, medan LBQ657 ackumuleras 1,6 gånger. Administrering med föda har ingen kliniskt signifikant inverkan på den systemiska exponeringen för sakubitril, LBQ657 eller valsartan. Sakubitril/valsartan kan administreras med eller utan föda.

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

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

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

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

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

Sakubitril, LBQ657 och valsartan elimineras från plasma med en genomsnittlig elimineringshalveringstid ($T_{½}$) på cirka 1,43 timmar, 11,48 timmar respektive 9,90 timmar.

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

Särskilda populationer

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Fertilitet, reproduktion och utveckling

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

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

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

Övriga prekliniska resultat

Sakubitril/valsartan
Sakubitril/valsartans effekter på koncentrationen av amyloid-beta (Aβ) i CSV och hjärnvävnad undersöktes hos unga (2–4 år gamla) cynomolgusapor som behandlades med sakubitril/valsartan (24 mg sakubitril/26 mg valsartan/kg/dag) i två veckor. I denna studie minskade clearance av Aβ hos cynomolgusapor, som medförde ökade koncentrationer av Aβ1-40, 1-42 och 1-38 i CSV. Ingen motsvarande ökning av Aβ sågs i hjärnan. Ingen ökning av Aβ1-40 och 1–42 i observerades i CSV under en tvåveckorsstudie på friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 5.1). Inte heller sågs några tecken på amyloida plack i hjärnan hos cynomolgusapor i en toxikologistudie där dessa behandlades med sakubitril/valsartan 146 mg sakubitril/154 mg valsartan/kg/dag i 39 veckor. Dock gjordes ingen kvantitativ mätning av amyloidinnehållet i denna studie.

Sakubitril
Hos juvenila råttor som behandlades med sakubitril (7 till 70 dagar postnatalt) sågs reducerad åldersrelaterad utveckling av benmassan och reducerad benlängdstillväxt vid ungefär 2 gånger AUC-exponeringen för den aktiva metaboliten av sakubitril, LBQ657, baserat på pediatrisk klinisk dos sakubitril/valsartan om 3,1 mg/kg två gånger dagligen. Mekanismen för dessa fynd hos unga råttor och följaktligen relevansen för den humana pediatriska populationen, är okänd. En studie på vuxna råttor visade endast en minimal och övergående hämmande effekt på bentätheten, men inga effekter på övriga parametrar relevanta för bentillväxten. Detta tyder på att sakubitril inte har några relevanta effekter på skelettet hos vuxna patienter under normala förhållanden. En lätt, övergående påverkan av sakubitril i de tidiga frakturläkningsfaserna hos vuxna kan dock inte uteslutas. Kliniska data från pediatriska patienter (PANORAMA-HF-studien) visade inga bevis för att sakubitril/valsartan har en inverkan på kroppsvikt, längd, huvudomkrets och frakturfrekvens. Bentäthet mättes inte i studien. Långtidsdata från pediatriska patienter (PANORAMA-HF OLE) visade inga tecken på negativ effekt av sacubitril/valsartan på (ben)tillväxt eller frakturfrekvens.

Valsartan
Hos juvenila råttor som behandlades med valsartan (7 till 70 dagar postnatalt) gav doser så låga som 1 mg/kg/dag kvarstående irreversibla njurförändringar i form av tubulär nefropati (ibland åtföljd av tubulär epitelial nekros) och vidgat njurbäcken. Dessa njurförändringar motsvarar en förväntad förstärkt effekt av angiotensinkonverterande enzymhämmare och angiotensin II-antagonister. Sådana effekter observeras om råttor behandlas under de första 13 levnadsdagarna. Denna tidsperiod motsvarar 36 veckors gestation hos människa, som i enstaka fall kan förlängas till upp till 44 veckor efter konceptionen hos människa. Funktionell njurmognad är en pågående process inom det första levnadsåret hos människa. Följaktligen kan en klinisk relevans hos pediatriska patienter yngre än 1 år inte uteslutas, medan prekliniska data inte indikerar någon säkerhetsrisk för pediatriska patienter äldre än 1 år.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Granulatkärna

Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Talk

Filmdragering

Butylerad metakrylatsampolymer, basisk
Talk
Stearinsyra
Natriumlaurilsulfat

Kapselhölje (innehåll)

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas
Hypromellos
Titandioxid (E171)

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)

Tryckfärg

Shellack
Propylenglykol
Järnoxid, röd (E172)
Ammoniak (koncentrerad)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PA/Alu/PVC-blister

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

Förpackningsstorlek: 60 kapslar

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

Förpackningsstorlek: 60 kapslar

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Användning i den pediatriska populationen

Patienter och vårdgivare måste instrueras att öppna kapseln/kapslarna försiktigt för att undvika spill eller spridning av kapselinnehållet i luften. Det rekommenderas att hålla kapseln upprätt med den färgade överdelen på toppen och att ta bort överdelen från kapselns underdel.

Innehållet i kapseln måste strös på 1 till 2 teskedar mat med mjuk konsistens i en liten behållare.

Mat som innehåller granulatet måste konsumeras omedelbart.

De tomma kapselhöljena måste kasseras omedelbart.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

EU/1/16/1103/019

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 maj 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 11 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Filmdragerade tabletter
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

Granulat i kapslar avsedda att öppnas
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

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

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/001	28 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1103/008	14 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1103/009	20 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1103/010	56 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter, förkortad form accepteras, om så krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

Multipack: 196 (7 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/017 196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter, förkortad form accepteras, om så krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG TILL MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/017 196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter, förkortad form accepteras, om så krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 24 mg/26 mg tabletter
sakubitril/valsartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/002	28 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1103/003	56 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1103/011	14 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1103/012	20 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter, förkortad form accepteras, om så krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) filmdragerade tabletter
Multipack: 196 (7 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/004	168 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 56)
EU/1/16/1103/013	196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter, förkortad form accepteras, om så krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG TILL MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/004	168 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 56)
EU/1/16/1103/013	196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter, förkortad form accepteras, om så krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 49 mg/51 mg tabletter
sakubitril/valsartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/005	28 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1103/006	56 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1103/014	14 filmdragerade tabletter
EU/1/16/1103/015	20 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter, förkortad form accepteras, om så krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL MULTIPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

Multipack: 168 (3 förpackningar om 56) filmdragerade tabletter
Multipack: 196 (7 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/007	168 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 56)
EU/1/16/1103/016	196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter, förkortad form accepteras, om så krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG TILL MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter
sakubitril/valsartan

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/007	168 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 56)
EU/1/16/1103/016	196 filmdragerade tabletter (7 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter, förkortad form accepteras, om så krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 97 mg/103 mg tabletter
sakubitril/valsartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas
sakubitril/valsartan

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

Varje kapsel innehåller 4 granulat motsvarande 6,1 mg sakubitril och 6,4 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i kapslar avsedda att öppnas

60 kapslar vardera innehållande 4 granulat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Öppna kapseln och strö granulatet över maten.
Svälj inte kapslarna.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/018 60 kapslar vardera innehållande 4 granulat

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 6 mg/6 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsel
sakubitril/valsartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Svälj inte kapslar.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas
sakubitril/valsartan

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

Varje kapsel innehåller 10 granulat motsvarande 15,18 mg sakubitril och 16,07 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i kapslar avsedda att öppnas

60 kapslar vardera innehållande 10 granulat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Öppna kapseln och strö granulatet över maten.
Svälj inte kapslarna.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1103/019 60 kapslar vardera innehållande 10 granulat

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neparvis 15 mg/16 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsel
sakubitril/valsartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Svälj inte kapslar.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Neparvis är och vad det används för

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

Neparvis används för att behandla en typ av kronisk hjärtsvikt hos vuxna, barn och ungdomar (ett år och äldre).

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Neparvis

Ta inte Neparvis
- om du är allergisk mot sakubitril, valsartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar en annan typ av läkemedel som kallas angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare) (t.ex. enalapril, lisinopril eller ramipril) , som används för att behandla högt blodtryck eller hjärtsvikt. Om du har tagit en ACE-hämmare ska du vänta i 36 timmar efter den sista dosen innan du börjar ta Neparvis (se ”Andra läkemedel och Neparvis”).
- om du någon gång har reagerat med så kallat angioödem (snabb svullnad under huden i områden som ansikte, svalg, armar och ben som kan vara livshotande om svullnad i halsen blockerar luftvägarna) när du tagit en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare (ARB) (t.ex. valsartan, telmisartan eller irbesartan).
- om du tidigare har haft angioödem som är ärftligt eller där orsaken är okänd (idiopatisk).
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och även behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren (se ”Andra läkemedel och Neparvis”).

- om du har en allvarlig leversjukdom.
- om du varit gravid i mer än 3 månader (se ”Graviditet och amning”).

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

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan eller när du tar Neparvis
- om du behandlas med en angiotensin II-receptorblockerare (ARB) eller med aliskiren (se ”Ta inte Neparvis”).
- om du någon gång har haft angioödem (se ”Ta inte Neparvis” och avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).
- om du upplever magsmärta, illamående, kräkningar eller diarré efter att ha tagit Neparvis. Din läkare kommer att ta beslut om fortsatt behandling. Sluta inte att ta Neparvis på eget bevåg.
- om du har lågt blodtryck eller tar några andra läkemedel som sänker blodtrycket (t.ex. ett läkemedel som ökar urinproduktionen (vätskedrivande)) eller om du har kräkningar eller diarré, speciellt om du är 65 år eller äldre, eller om du har en njursjukdom och lågt blodtryck.
- om du har en njursjukdom.
- om du är uttorkad.
- om du har en förträngning i en njurartär.
- om du har en leversjukdom.
- om du upplever hallucinationer, paranoia eller förändringar i sömnmönster när du tar Neparvis.
- om du har hyperkalemi (höga nivåer av kalium i blodet).
- om du lider av hjärtsvikt klassificerad som NYHA-klass IV (inte kan utföra någon fysisk aktivitet utan obehag och kan ha symtom även när du vilar).

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

Läkaren kan komma att kontrollera mängden kalium och natrium i blodet med jämna mellanrum under Neparvis-behandling. Dessutom kan din läkare kontrollera ditt blodtryck i början av behandlingen och när doserna höjs.

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn under 1 år eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp. För barn som är ett år och äldre med en kroppsvikt under 40 kg kommer detta läkemedel att ges som granulat (i stället för tabletter).

Andra läkemedel och Neparvis
Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Läkaren kan behöva ändra dosen, vidta andra försiktighetsåtgärder eller till och med avbryta någon av behandlingarna. Detta är särskilt viktigt när det gäller följande läkemedel:
- ACE-hämmare. Ta inte Neparvis tillsammans med ACE-hämmare. Om du har tagit en ACE-hämmare ska du vänta i 36 timmar efter den sista dosen ACE-hämmare innan du börjar ta Neparvis (se ”Ta inte Neparvis”). Om du slutar ta Neparvis ska du vänta i 36 timmar efter den sista dosen Neparvis innan du börjar ta en ACE-hämmare.
- andra läkemedel mot hjärtsvikt eller lågt blodtryck, till exempel angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren (se ”Ta inte Neparvis”).
- så kallade statiner, som används för att sänka höga kolesterolvärden (t.ex. atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil eller avanafil, som är läkemedel för att behandla erektionsproblem eller förhöjt tryck i blodkärlen i lungorna.
- läkemedel som ökar mängden kalium i blodet. Sådana läkemedel är kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel samt heparin.
- vissa smärtlindrande läkemedel, av typen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare). Om du tar något av dessa läkemedel kan läkaren behöva kontrollera din njurfunktion när du börjar med eller gör någon förändring av behandlingen (se ”Varningar och försiktighet”).
- litium, som används för att behandla vissa typer av psykiska sjukdomar.

- furosemid, ett läkemedel i diuretika-gruppen, som används för att öka urinproduktionen
- nitroglycerin, ett läkemedel mot kärlkramp.
- en del antibiotika (rifamycingruppen), ciklosporin (används för att förhindra avstötning av transplanterade organ) eller läkemedel mot virusinfektioner medel, såsom ritonavir (för behandling av HIV/AIDS).
- metformin, ett läkemedel för behandling av diabetes.

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

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare> eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

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

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

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

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

Neparvis innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om 97 mg/103 mg, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Neparvis

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

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

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

Barn och ungdomar (ett år och äldre)
Din (eller ditt barns) läkare kommer att bestämma startdosen baserat på kroppsvikt och andra faktorer inklusive tidigare intagna läkemedel. Läkaren kommer att justera dosen varannan till var fjärde vecka tills den bästa dosen hittas.

Neparvis ska ges två gånger dagligen (en tablett på morgonen och en tablett på kvällen).

Neparvis filmdragerade tabletter är inte avsedda att användas hos barn som väger mindre än 40 kg. För dessa patienter finns Neparvis granulat tillgängliga.

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

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

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

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

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

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

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- lågt blodtryck, vilket kan orsaka symtom på yrsel och vimmelkantighet (hypotoni)
- hög kaliumhalt i blodet, som påvisas med blodprover (hyperkalemi)
- nedsatt njurfunktion.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- hosta
- yrsel
- diarré
- lågt antal röda blodkroppar, som påvisas med blodprover (anemi)
- trötthet
- (akut) oförmåga hos njuren att fungera korrekt (njursvikt)
- låg kaliumhalt i blodet, som påvisas med blodprover (hypokalemi)
- huvudvärk

- svimning (synkope)
- svaghet (asteni)
- illamående
- lågt blodtryck (man kan känna sig yr och vimmelkantig) när man ändrar ställning från sittande eller liggande till stående
- gastrit (magsmärtor, illamående)
- snurrande känsla (yrsel)
- lågt blodsockervärde, som påvisas med blodprover (hypoglykemi).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- allergisk reaktion med hudutslag och klåda (överkänslighet)
- yrsel när man ändrar ställning från sittande till stående (postural yrsel)
- låg natriumhalt i blodet, som påvisas med blodprover (hyponatremi).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)
- att se, höra eller känna saker som inte finns där (hallucinationer)
- förändringar i sömnmönster (sömnstörning).

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)
- paranoia
- intestinalt angioödem: svullnad i tarmen med symtom som magsmärta, illamående, kräkningar och diarré.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- plötsliga ofrivilliga muskelryckningar (myoklonus).

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

5. Hur Neparvis ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP.
Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.
Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Neparvis 24 mg/26 mg filmdragerade tabletter är lila-vita ovala tabletter märkta med ”NVR” på ena sidan och ”LZ” på den andra. Ungefärlig tablettstorlek är 13,1 mm x 5,2 mm.
Neparvis 49 mg/51 mg filmdragerade tabletter är ljusgula ovala tabletter märkta med ”NVR” på ena sidan och ”L1” på den andra. Ungefärlig tablettstorlek är 13,1 mm x 5,2 mm.
Neparvis 97 mg/103 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa ovala tabletter märkta med ”NVR” på ena sidan och ”L11” på den andra. Ungefärlig tablettstorlek är 15,1 mm x 6,0 mm.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

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

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

España
Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Tel: +34 91 375 62 30

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Portugal
Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Tel: +351 21 312 2000

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till användaren

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas
Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas
sakubitril/valsartan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du (eller ditt barn) börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig (eller ditt barn). Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du (eller ditt barn) får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Neparvis är och vad det används för

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

Neparvis används för att behandla en typ av kronisk hjärtsvikt hos barn och ungdomar (ett år och äldre).

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

2. Vad du behöver veta innan du (eller ditt barn) tar Neparvis

Ta inte Neparvis
- om du (eller ditt barn) är allergisk mot sakubitril, valsartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du (eller ditt barn) tar en annan typ av läkemedel som kallas angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare) (t.ex. enalapril, lisinopril eller ramipril) , som används för att behandla högt blodtryck eller hjärtsvikt. Om du har tagit en ACE-hämmare ska du vänta i 36 timmar efter den sista dosen innan du börjar ta Neparvis (se ”Andra läkemedel och Neparvis”).
- om du (eller ditt barn) någon gång har reagerat med så kallat angioödem (snabb svullnad under huden i områden som ansikte, svalg, armar och ben som kan vara livshotande om svullnad i halsen blockerar luftvägarna) när du tagit en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare (ARB) (t.ex. valsartan, telmisartan eller irbesartan).
- om du (eller ditt barn) tidigare har haft angioödem som är ärftligt eller där orsaken är okänd (idiopatisk).
- om du (eller ditt barn) har diabetes eller nedsatt njurfunktion och även behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren (se ”Andra läkemedel och Neparvis”).

- om du (eller ditt barn) har en allvarlig leversjukdom.
- om du (eller ditt barn) varit gravid i mer än 3 månader (se ”Graviditet och amning”).

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

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan eller när du tar Neparvis
- om (eller ditt barn) du behandlas med en angiotensin II-receptorblockerare (ARB) eller med aliskiren (se ”Ta inte Neparvis”).
- om du (eller ditt barn) någon gång har haft angioödem (se ”Ta inte Neparvis” och avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).
- om du upplever magsmärta, illamående, kräkningar eller diarré efter att ha tagit Neparvis. Din läkare kommer att ta beslut om fortsatt behandling. Sluta inte att ta Neparvis på eget bevåg.
- om du (eller ditt barn) har lågt blodtryck eller tar några andra läkemedel som sänker blodtrycket (t.ex. ett läkemedel som ökar urinproduktionen (vätskedrivande)) eller om du har kräkningar eller diarré, speciellt om du är 65 år eller äldre, eller om du har en njursjukdom och lågt blodtryck.
- om du (eller ditt barn) har en njursjukdom.
- om du (eller ditt barn) är uttorkad.
- om du (eller ditt barn) har en förträngning i en njurartär.
- om du (eller ditt barn) har en leversjukdom.
- om du (eller ditt barn) upplever hallucinationer, paranoia eller förändringar i sömnmönster när du (eller ditt barn) tar Neparvis.
- om du (eller ditt barn) har hyperkalemi (höga nivåer av kalium i blodet).
- om du (eller ditt barn) lider av hjärtsvikt klassificerad som NYHA-klass IV (inte kan utföra någon fysisk aktivitet utan obehag och kan ha symtom även när du (eller ditt barn) vilar).

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

Läkaren kan komma att kontrollera mängden kalium och natrium i blodet med jämna mellanrum under Neparvis-behandling. Dessutom kan din läkare kontrollera ditt blodtryck i början av behandlingen och när doserna höjs.

Barn (under ett år)
Användning till barn under ett år rekommenderas inte. Det finns begränsad erfarenhet av användning till barn i denna åldersgrupp. Neparvis filmdragerade tabletter finns tillgängliga för barn som väger mer än 40 kg.

Andra läkemedel och Neparvis
Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du (eller ditt barn) tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Läkaren kan behöva ändra dosen, vidta andra försiktighetsåtgärder eller till och med avbryta någon av behandlingarna. Detta är särskilt viktigt när det gäller följande läkemedel:
- ACE-hämmare. Ta inte Neparvis tillsammans med ACE-hämmare. Om du har tagit en ACE-hämmare ska du vänta i 36 timmar efter den sista dosen ACE-hämmare innan du börjar ta Neparvis (se ”Ta inte Neparvis”). Om du slutar ta Neparvis ska du vänta i 36 timmar efter den sista dosen Neparvis innan du börjar ta en ACE-hämmare.
- andra läkemedel mot hjärtsvikt eller lågt blodtryck, till exempel angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren (se ”Ta inte Neparvis”).
- så kallade statiner, som används för att sänka höga kolesterolvärden (t.ex. atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil eller avanafil, som är läkemedel för att behandla erektionsproblem eller förhöjt tryck i blodkärlen i lungorna.
- läkemedel som ökar mängden kalium i blodet. Sådana läkemedel är kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel samt heparin.

- vissa smärtlindrande läkemedel, av typen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare). Om du tar något av dessa läkemedel kan läkaren behöva kontrollera din njurfunktion när du börjar med eller gör någon förändring av behandlingen (se ”Varningar och försiktighet”).
- litium, som används för att behandla vissa typer av psykiska sjukdomar.
- furosemid, ett läkemedel i diuretika-gruppen, som används för att öka urinproduktionen
- nitroglycerin, ett läkemedel mot kärlkramp.
- en del antibiotika (rifamycingruppen), ciklosporin (används för att förhindra avstötning av transplanterade organ) eller läkemedel mot virusinfektioner medel, såsom ritonavir (för behandling av HIV/AIDS).
- metformin, ett läkemedel för behandling av diabetes.

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

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare> eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

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

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

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

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

Neparvis innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om 97 mg/103 mg, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Neparvis

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

Din (eller ditt barns) läkare kommer att bestämma startdosen baserat på kroppsvikt och andra faktorer inklusive tidigare intagna läkemedel. Läkaren kommer att justera dosen varannan till var fjärde vecka tills den bästa dosen hittas.

Neparvis ska ges två gånger dagligen (en gång på morgonen och en gång på kvällen).

Se bruksanvisningen för hur man förbereder och tar Neparvis granulat.

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

Om du har tagit för stor mängd av Neparvis
Om du (eller ditt barn) har råkat ta för många Neparvis- granulat eller om någon annan har tagit dina granulat, kontakta läkaren omedelbart. Om du (eller ditt barn) känner dig mycket yr och/eller svimfärdig ska du tala om det för läkaren så snart som möjligt och lägga dig ner.

Om du (eller ditt barn) har glömt att ta Neparvis
Det bästa är att du tar din medicin vid samma tid varje dag, men om du (eller ditt barn) skulle glömma att ta en dos ska du bara ta nästa dos på den planerade tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du (eller ditt barn) slutar att ta Neparvis
Om du slutar ta Neparvis kan din sjukdom förvärras. Sluta inte ta läkemedlet om inte läkaren säger åt dig att göra det.

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

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

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- lågt blodtryck, vilket kan orsaka symtom på yrsel och vimmelkantighet (hypotoni)
- hög kaliumhalt i blodet, som påvisas med blodprover (hyperkalemi)
- nedsatt njurfunktion.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- hosta
- yrsel
- diarré
- lågt antal röda blodkroppar, som påvisas med blodprover (anemi)
- trötthet
- (akut) oförmåga hos njuren att fungera korrekt (njursvikt)
- låg kaliumhalt i blodet, som påvisas med blodprover (hypokalemi)
- huvudvärk
- svimning (synkope)
- svaghet (asteni)
- illamående
- lågt blodtryck (man kan känna sig yr och vimmelkantig) när man ändrar ställning från sittande eller liggande till stående
- gastrit (magsmärtor, illamående)

- snurrande känsla (yrsel)
- lågt blodsockervärde, som påvisas med blodprover (hypoglykemi).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- allergisk reaktion med hudutslag och klåda (överkänslighet)
- yrsel när man ändrar ställning från sittande till stående (postural yrsel)
- låg natriumhalt i blodet, som påvisas med blodprover (hyponatremi).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)
- att se, höra eller känna saker som inte finns där (hallucinationer)
- förändringar i sömnmönster (sömnstörning).

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)
- paranoia
- intestinalt angioödem: svullnad i tarmen med symtom som magsmärta, illamående, kräkningar och diarré.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- plötsliga ofrivilliga muskelryckningar (myoklonus).

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

5. Hur Neparvis ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP.
Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.
Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- De aktiva substanserna är sakubitril och valsartan.
  - Varje Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapsel avsedd att öppnas (granulat i kapsel) innehåller fyra granulat motsvarande 6,1 mg sakubitril och 6,4 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).
  - Varje Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapsel avsedd att öppnas (granulat i kapsel) innehåller tio granulat motsvarande 15,18 mg sakubitril och 16,07 mg valsartan (som sakubitrilvalsartan-natriumsaltkomplex).
- Övriga innehållsämnen i granulatet är mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat, kiseldioxid (kolloidal, vattenfri) och talk.

- Filmdrageringen innehåller butylerad metakrylatsampolymer (basisk), talk, stearinsyra och natriumlaurilsulfat (se slutet av avsnitt 2 under ”Neparvis innehåller natrium”).
- Kapselhöljet innehåller hypromellos, titandioxid (E171), järnoxid (gul) (E172) (Neparvis 15 mg/16 mg endast) och tryckfärg.
    - Tryckfärgen innehåller schellack, propylenglykol, järnoxid (röd) (E172), ammoniaklösning (koncentrerad) och kaliumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Neparvis 6 mg/6 mg granulat är vitt till svagt gult till färgen, runt till formen, cirka 2 mm i diameter och tillhandahålls i en kapsel. Kapseln består av en vit överdel, märkt ”04” i rött och en genomskinlig underdel, märkt ”NVR” i rött. En pil är tryckt på både underdelen och överdelen.
Neparvis 15 mg/16 mg granulat är vitt till svagt gult till färgen, runt till formen, cirka 2 mm i diameter och tillhandahålls i en kapsel. Kapseln består av en gul överdel, märkt ”10” i rött och en genomskinlig underdel, märkt ”NVR” i rött. En pil är tryckt på både underdelen och överdelen.

Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas och Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas tillhandahålls i förpackningar innehållande 60 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Tillverkare
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

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

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

España
Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Tel: +34 91 375 62 30

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Portugal
Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Tel: +351 21 312 2000

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bruksanvisning för Neparvis 6 mg/6 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas och Neparvis 15 mg/16 mg granulat i kapslar avsedda att öppnas

För att säkerställa att du använder Neparvis granulat korrekt för ditt barn är det viktigt att du följer dessa instruktioner. Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska kommer att visa dig hur du gör detta. Fråga någon av dem om du har några frågor.

Neparvis granulat finns i kapslar och finns i två styrkor: 6 mg/6 mg granulat och 15 mg/16 mg granulat. Kapslarna är förpackade i blisterkartor. Du kan få en eller båda styrkorna beroende på vilken dos ditt barn behöver.

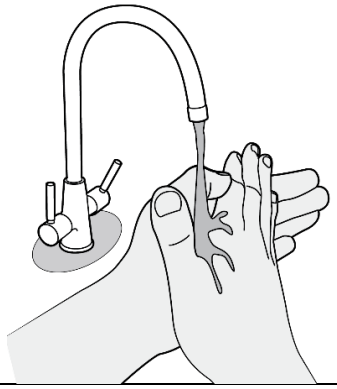
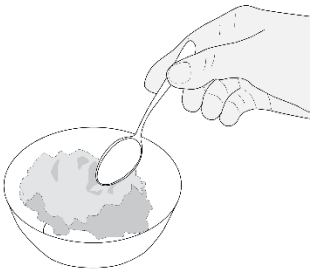
Du kan se skillnaden mellan de två styrkorna genom färgen på kapselöverdelen och trycket på den.

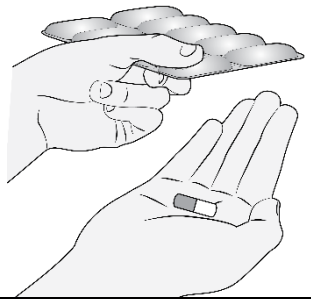
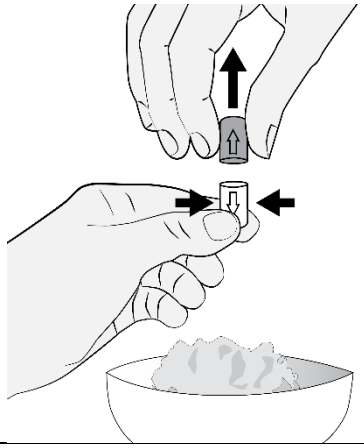
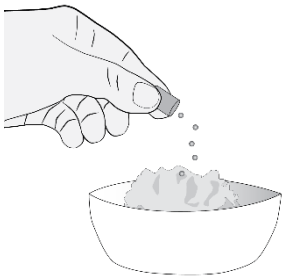
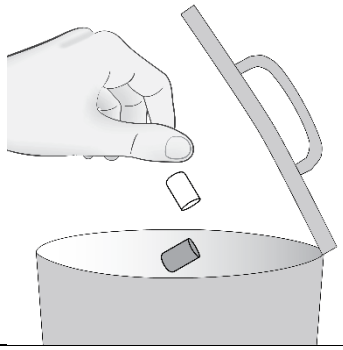
- Kapseln som innehåller 6 mg/6 mg-granulatet har en vit överdel med nummer 04 tryckt på den.
- Kapseln som innehåller 15 mg/16 mg-granulatet har en gul överdel med nummer 10 tryckt på den.

Kapslarna som innehåller Neparvis granulat måste öppnas innan användning.

Svälj INTE hela kapseln. Svälj INTE de tomma kapselhöljena.

Om du använder båda styrkorna av Neparvis granulat, se till att du använder rätt antal kapslar av varje styrka enligt anvisningar från din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Steg 1	• Tvätta och torka händerna	
Steg 2	• Placera följande föremål på en ren, plan yta: ○ En liten skål, kopp eller sked med en liten mängd mat med mjuk konsistens barnet gillar. ○ Blisterkartor med kapslar som innehåller Neparvis granulat. • Kontrollera att du har rätt styrka/styrkor av Neparvis granulat.	

Steg 3	• Tryck ut kapseln/kapslarna från blisterkartan.	
Steg 4	Så här öppnar du kapseln: • Håll kapseln upprätt (med den färgade överdelen på toppen) så att granulatet är i botten av kapseln. • Håll kapseln över maten med mjuk konsistens. • Nyp försiktigt i mitten av kapseln och dra lätt för att separera kapselns två ändar. Var försiktig så att du inte spiller innehållet.	
Steg 5	• Töm alla granulat från kapseln på maten. • Se till att du inte missar några granulat. Upprepa steg 4 och 5 om du behöver mer än en kapsel för att uppnå den ordinerade dosen.	
Steg 6	Ge maten med granulatet till barnet omedelbart och se till att ditt barn äter upp allt. Se till att ditt barn inte tuggar granulatet för att undvika förändringar i smaken.	
Steg 7	Kasta bort de tomma kapselhöljena.	

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för sakubitril/valsartan är PRAC:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om utsöndring av sakubitril och valsartan i bröstmjölk från människa anser PRAC att utsöndring av sakubitril i bröstmjölk utgöt åtminstone en rimlig möjlighet.

Mot bakgrund av tillgängliga data gällande myoklonus från litteraturen, spontana rapporter med ett i vissa fall nära tidsmässigt samband och ett upphörande av biverkningen vid utsättning, anser PRAC att ett orsakssamband mellan sakubitril/valsartan och myoklonus utgör åtminstone en rimlig möjlighet.

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller sakubitril/valsartan bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för sakubitril/valsartan anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller sakubitril/valsartan är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.