

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten  
Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten  
Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 24,3 mg sacubitril en 25,7 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

### Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 48,6 mg sacubitril en 51,4 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

### Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 97,2 mg sacubitril en 102,8 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet)

### Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten

Paarswitte ovale biconvexe filmomhulde tablet met schuine rand, zonder breukstreep, met de inscriptie 'NVR' op de ene zijde en 'LZ' op de andere zijde. Geschatte tabletafmetingen 13,1 mm x 5,2 mm.

### Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele ovale biconvexe filmomhulde tablet met schuine rand, zonder breukstreep, met de inscriptie 'NVR' op de ene zijde en 'L1' op de andere zijde. Geschatte tabletafmetingen 13,1 mm x 5,2 mm.

### Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze ovale biconvexe filmomhulde tablet met schuine rand, zonder breukstreep, met de inscriptie 'NVR' op de ene zijde en 'L11' op de andere zijde. Geschatte tabletafmetingen 15,1 mm x 6,0 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Hartfalen bij volwassenen

Entresto is geïndiceerd bij volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (zie rubriek 5.1).

#### Hartfalen bij kinderen

Entresto is geïndiceerd bij kinderen en adolescenten van één jaar of ouder voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met systolische functiestoornis van de linkerventrikel (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

##### Algemene overwegingen

Entresto moet niet tegelijk met een angiotensine-converting enzym (ACE)-remmer of een angiotensine-II-receptorblokker (ARB) worden gebruikt. Vanwege het mogelijke risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik met een ACE-remmer, mag het niet worden gestart gedurende ten minste 36 uur na het stopzetten van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Het valsartan aanwezig in Entresto heeft een hogere biologische beschikbaarheid dan het valsartan in andere tabletformuleringen die op de markt zijn (zie rubriek 5.2).

Als een dosis wordt vergeten, moet de patiënt de volgende dosis innemen op het geplande tijdstip.

##### Hartfalen bij volwassenen

De aanbevolen startdosis van Entresto is één tablet van 49 mg/51 mg tweemaal daags, behalve in de situaties zoals hieronder beschreven. De dosis dient na 2 tot 4 weken verdubbeld te worden tot de doeldosering van 97 mg/103 mg tweemaal daags, indien verdragen door de patiënt (zie rubriek 5.1).

Als patiënten verdraagbaarheidsproblemen (systolische bloeddruk [SBD]  $\leq$  95 mmHg, symptomatische hypotensie, hyperkaliëmie, nierdisfunctie) krijgen, wordt aanpassing van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, tijdelijke dosisverlaging of stopzetting van Entresto aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In de PARADIGM-HF-studie werd Entresto toegediend in combinatie met andere therapieën voor hartfalen, in plaats van een ACE-remmer of andere ARB (zie rubriek 5.1). Er is beperkte ervaring bij patiënten die momenteel geen ACE-remmer of een ARB gebruiken, of lage doses van ACE-remmers of ARB's gebruiken. Daarom wordt een startdosis van 24 mg/26 mg tweemaal daags en langzame dosistitratie (verdubbeling iedere 3-4 weken) aanbevolen bij deze patiënten (zie "TITRATION" in rubriek 5.1).

De behandeling dient niet te worden gestart bij patiënten met een serumkaliumniveau  $> 5,4$  mmol/l of met een SBD  $< 100$  mmHg (zie rubriek 4.4). Een startdosis van 24 mg/26 mg tweemaal daags moet overwogen worden voor patiënten met een SBD  $\geq 100$  tot 110 mmHg.

### Hartfalen bij kinderen

Tabel 1 toont de aanbevolen dosis voor pediatrie patiënten. De aanbevolen dosis moet tweemaal daags oraal worden ingenomen. De dosis moet om de 2-4 weken worden verhoogd tot de streefdosis, zoals die door de patiënt wordt verdragen.

Entresto filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor kinderen die minder dan 40 kg wegen. Voor deze patiënten is Entresto granulaat beschikbaar.

**Tabel 1      Aanbevolen dosistitratie**

Gewicht patiënt	Tweemaal daags te geven			
	Helft van de startdosis*	Startdosis	Tussenliggende dosis	Streefdosis
Pediatrie patiënten van minder dan 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Pediatrie patiënten van minstens 40 kg, minder dan 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatrie patiënten van minstens 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* De helft van de startdosis wordt aanbevolen bij patiënten die geen ACE-remmer of een ARB hebben gebruikt of lage doses van deze geneesmiddelen hebben gebruikt, patiënten met een verminderde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*Estimated Glomerular Filtration Rate*) [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en patiënten met een matig verminderde leverfunctie (zie speciale patiëntengroepen).

<sup>#</sup>0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg en 3,1 mg/kg verwijzen naar de gecombineerde hoeveelheid van sacubitril en valsartan en moeten worden toegediend met behulp van granulaat.

Bij patiënten die momenteel geen ACE-remmer of ARB gebruiken of die lage doses van deze geneesmiddelen gebruiken, wordt de helft van de startdosis aanbevolen. Voor pediatrie patiënten met een gewicht van 40 kg tot minder dan 50 kg wordt een startdosis van 0,8 mg/kg tweemaal daags (gegeven als granulaat) aanbevolen. Na de start moet de dosis worden verhoogd tot de standaard startdosis volgens de aanbevolen dosistitratie in tabel 1 en om de 3-4 weken worden aangepast.

Bijvoorbeeld, een pediatrie patiënt van 25 kg die niet eerder een ACE-remmer heeft gebruikt, moet beginnen met de helft van de standaard startdosis, wat overeenkomt met 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) tweemaal daags, gegeven als granulaat. Na afronding naar het dichtstbijzijnde aantal volledige capsules komt dit overeen met tweemaal daags 2 capsules van 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan.

De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met een serumkaliumgehalte > 5,3 mmol/l of met een SBD < 5<sup>e</sup> percentiel voor de leeftijd van de patiënt. Indien patiënten verdraagbaarheidsproblemen ondervinden (SBD < 5<sup>e</sup> percentiel voor de leeftijd van de patiënt, symptomatische hypotensie, hyperkaliëmie, verminderde nierfunctie), wordt aanpassing van bijkomende geneesmiddelen, tijdelijke neertitratie of stopzetting van Entresto aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Speciale patiëntengroepen

#### Ouderen

De dosis moet in overeenstemming zijn met de nierfunctie van de oudere patiënt.

#### Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) verminderde nierfunctie.

De helft van de startdosis moet overwogen worden voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aangezien er zeer beperkte klinische ervaring is bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubriek 5.1) moet Entresto met voorzichtigheid worden gebruikt en wordt de helft van de startdosis aanbevolen. Bij pediatrie patiënten met een gewicht van 40 kg tot minder dan 50 kg wordt een startdosis van 0,8 mg/kg tweemaal daags (gegeven als granulaat) aanbevolen. Na de start moet de dosis worden verhoogd volgens de aanbevolen dosistitratie om de 2-4 weken.

Er is geen ervaring bij patiënten met eindstadium nierfalen en gebruik van Entresto wordt niet aanbevolen.

#### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing vereist bij het toedienen van Entresto aan patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A).

Er is beperkte klinische ervaring bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B) of met aspartaataminotransferase (ASAT)/alanineaminotransferase (ALAT)-waarden meer dan tweemaal de bovenlimiet van het normale bereik. Entresto moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten en de helft van de startdosis is aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Bij pediatrie patiënten met een gewicht van 40 kg tot minder dan 50 kg wordt een startdosis van 0,8 mg/kg tweemaal daags (gegeven als granulaat) aanbevolen. Na de start moet de dosis worden verhoogd volgens de aanbevolen dosistitratie om de 2-4 weken.

Entresto is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrie patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Entresto bij kinderen jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Entresto kan met of zonder voedsel worden toegediend (zie rubriek 5.2). De tabletten moeten met een glas water worden ingenomen. Het wordt niet aanbevolen de tabletten te breken of fijn te maken.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers (zie rubriek 4.4 en 4.5). Entresto mag pas 36 uur na stopzetting van de behandeling met een ACE-remmer worden toegediend.
- Bekende voorgeschiedenis van angio-oedeem die verband houdt met eerdere behandeling met een ACE-remmer of ARB (zie rubriek 4.4).
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem (zie rubriek 4.4)
- Gelijktijdig gebruik met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (zie rubriek 4.2).
- Tweede en derde trimesters van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

- De combinatie van sacubitril/valsartan met een ACE-remmer is gecontra-indiceerd vanwege het toegenomen risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis van de behandeling met een ACE-remmer worden gestart. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag de behandeling met een ACE-remmer pas 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.5).
- De combinatie van sacubitril/valsartan met directe renineremmers zoals aliskiren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). De combinatie van sacubitril/valsartan met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubriek 4.3 en 4.5).
- Entresto bevat valsartan en moet daarom niet gelijktijdig met een ander ARB-bevattend geneesmiddel worden toegediend (zie rubriek 4.2 en 4.5).

##### Hypotensie

De behandeling mag alleen worden gestart als de SBD  $\geq 100$  mmHg voor volwassen patiënten of  $\geq 5^{\circ}$  percentiel SBD voor de leeftijd van de pediatrische patiënt is. Patiënten met een SBD onder deze waarden zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.1). Er zijn gevallen gemeld van symptomatische hypotensie bij volwassen patiënten die tijdens klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8) met sacubitril/valsartan werden behandeld, voornamelijk bij patiënten  $\geq 65$  jaar, patiënten met nierziekte en patiënten met een lage SBD (< 112 mmHg). Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestart, of bij dosistitratie, moet de bloeddruk routinematig worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt, wordt een tijdelijke dosisverlaging of stopzetting van sacubitril/valsartan aanbevolen (zie rubriek 4.2). Dosisaanpassing van diuretica, gelijktijdig gebruik van antihypertensiva en behandeling van andere oorzaken van hypotensie (bijv. hypovolemie) moeten overwogen worden. Symptomatische hypotensie treedt waarschijnlijk eerder op als het een patiënt met volumedepletie betreft, bijv. door behandeling met diuretica, zoutarm dieet, diarree of braken. Natrium- en/of volumedepletie moet gecorrigeerd worden voor het starten van de behandeling met sacubitril/valsartan; een dergelijke corrigerende maatregel moet echter zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op volumeoverbelasting.

##### Verminderde nierfunctie

De evaluatie van patiënten met hartfalen moet altijd een beoordeling van de nierfunctie bevatten. Patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie lopen meer risico hypotensie te krijgen (zie rubriek 4.2). Er is zeer beperkte klinische ervaring bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (geschatte eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en deze patiënten lopen het grootste risico op hypotensie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met eindstadium nierfalen en het gebruik van sacubitril/valsartan wordt niet aanbevolen.

##### Verslechtering van de nierfunctie

Het gebruik van sacubitril/valsartan kan gepaard gaan met een verminderde nierfunctie. Het risico kan verder toenemen door dehydratatie of gelijktijdig gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (zie rubriek 4.5). Dosisverlaging moet overwogen worden bij patiënten die een klinisch significante vermindering van de nierfunctie ontwikkelen.

## Hyperkaliëmie

De behandeling moet niet worden gestart als het serumkaliumniveau  $> 5,4$  mmol/l is bij volwassen patiënten en  $> 5,3$  mmol/l bij pediatrie patiënten. Het gebruik van sacubitril/valsartan kan gepaard gaan met een verhoogd risico van hyperkaliëmie, hoewel hypokaliëmie ook kan voorkomen (zie rubriek 4.8). Controle van kalium in het serum wordt aanbevolen, met name bij patiënten met risicofactoren, zoals een verminderde nierfunctie, diabetes mellitus of hypoaldosteronisme of patiënten die een kaliumrijk dieet volgen of mineralocorticoïdreceptorantagonisten (MRA's) gebruiken (zie rubriek 4.2). Als patiënten klinisch significante hyperkaliëmie ervaren, wordt aanpassing van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen of tijdelijke dosisverlaging of stopzetting aanbevolen. Als het serumkaliumniveau  $> 5,4$  mmol/l is, moet stopzetting van Entresto overwogen worden.

## Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan. Als angio-oedeem optreedt, moet sacubitril/valsartan onmiddellijk worden stopgezet en moet passende behandeling en controle worden geboden tot verschijnselen en klachten volledig en aanhoudend zijn verdwenen. Het mag niet opnieuw worden toegediend. In gevallen van bevestigd angio-oedeem waarbij de zwelling beperkt is gebleven tot het gezicht en de lippen, is de aandoening over het algemeen zonder behandeling verdwenen, hoewel antihistaminica nuttig zijn geweest bij het verlichten van klachten.

Angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem kan dodelijk zijn. Wanneer er sprake is van betrokkenheid van de tong, glottis of larynx waardoor waarschijnlijk een luchtwegobstructie wordt veroorzaakt, moet snel een passende behandeling, bijv. adrenalineoplossing 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) worden toegediend en/of dienen maatregelen te worden genomen om vrije luchtwegen te garanderen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem zijn niet onderzocht. Aangezien zij een hoger risico kunnen hebben op angio-oedeem, is voorzichtigheid geboden als sacubitril/valsartan bij deze patiënten wordt gebruikt. Sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van angio-oedeem die verband houdt met eerdere behandeling met een ACE-remmer of ARB of met erfelijk of idiopathisch angio-oedeem (zie rubriek 4.3).

Negroïde patiënten hebben een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van angio-oedeem (zie rubriek 4.8).

## Patiënten met een stenose van de nierarterie

Sacubitril/valsartan kan de concentraties bloedureum en serumcreatinine verhogen bij patiënten met een bilaterale of unilaterale stenose van de nierarterie. Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een stenose van de nierarterie en controle van de nierfunctie wordt aanbevolen.

## Patiënten met New York Heart Association (NYHA) functionele klasse IV

Voorzichtigheid is geboden als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestart bij patiënten met NYHA functionele klasse IV wegens beperkte klinische ervaring bij deze populatie.

## B-type-natriuretisch peptide (BNP)

BNP is geen geschikte biomarker voor hartfalen bij patiënten die met sacubitril/valsartan worden behandeld aangezien het een neprilysinesubstraat is (zie rubriek 5.1).

### Patiënten met verminderde leverfunctie

Er is beperkte klinische ervaring bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B) of met ASAT/ALAT-waardes meer dan tweemaal de bovenlimiet van het normale bereik. Bij deze patiënten kan de blootstelling verhoogd zijn en de veiligheid is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is daarom aanbevolen bij het gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2). Sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.3).

### Psychische stoornissen

Psychiatrische voorvallen zoals hallucinaties, paranoia en slaapstoornissen, in de context van psychotische voorvallen, zijn in verband gebracht met het gebruik van sacubitril/valsartan. Als een patiënt dergelijke voorvallen ervaart, dient stopzetting van de behandeling met sacubitril/valsartan te worden overwogen.

### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 97 mg/103 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Interacties die leiden tot een contra-indicatie

#### ACE-remmers

Het gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan met ACE-remmers is gecontra-indiceerd, omdat gelijktijdige remming van neprilysine (NEP) en ACE het risico van angio-oedeem kan verhogen. Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis van de behandeling met een ACE-remmer worden gestart. De behandeling met een ACE-remmer mag pas 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.2 en 4.3).

#### Aliskiren

Het gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus en bij patiënten met een verminderde nierfunctie ( $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubriek 4.3). De combinatie van sacubitril/valsartan met directe renineremmers zoals aliskiren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Combinatie van sacubitril/valsartan met aliskiren is mogelijk geassocieerd met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### Interacties die ertoe leiden dat gelijktijdig gebruik niet wordt aanbevolen

Sacubitril/valsartan bevat valsartan en moet daarom niet gelijktijdig met een ander ARB-bevattend geneesmiddel worden toegediend (zie rubriek 4.4).



## Interacties die voorzorgen vereisen

### OATP1B1- en OATP1B3-substraten, bijv. statines

*In-vitro*-gegevens duiden erop dat sacubitril OATP1B1- en OATP1B3-transporters remt. Entresto kan daarom mogelijk de systemische blootstelling verhogen van OATP1B1- en OATP1B3-substraten, zoals statines. Gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan verhoogde de  $C_{\max}$  van atorvastatine en zijn metabolieten maximaal 2 maal en de AUC maximaal 1,3 maal. Voorzichtigheid is geboden wanneer sacubitril/valsartan gelijktijdig met statines wordt toegediend. Er werd geen klinisch relevante interactie waargenomen bij gelijktijdige toediening van simvastatine met Entresto.

### PDE5-remmers waaronder sildenafil

Toevoeging van een enkele dosis sildenafil aan sacubitril/valsartan bij steady state bij patiënten met hypertensie ging gepaard met een significant grotere bloeddrukverlaging in vergelijking met de toediening van alleen sacubitril/valsartan. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer sildenafil of een andere PDE-5-remmer wordt gestart bij patiënten die worden behandeld met sacubitril/valsartan.

### Kalium

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (triamtereën, amiloride), mineralocorticoïdreceptorantagonisten (bijv. spironolacton, eplerenon), kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium of andere stoffen (zoals heparine) kan leiden tot verhoogde serumkaliumconcentraties en verhoogde serumcreatinineconcentraties. Controle van kalium in het serum wordt aanbevolen als sacubitril/valsartan gelijktijdig met deze middelen wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

### Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers)

Bij oudere patiënten, patiënten met volumedepletie (inclusief patiënten op een behandeling met diuretica) of patiënten met een verstoorde nierfunctie kan het gelijktijdige gebruik van sacubitril/valsartan en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op een verslechtering van de nierfunctie. Om die reden wordt de controle van de nierfunctie aanbevolen wanneer de behandeling wordt gestart of veranderd bij patiënten op sacubitril/valsartan die gelijktijdig NSAID's nemen (zie rubriek 4.4).

### Lithium

Omkeerbare stijgingen in de serumlithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder sacubitril/valsartan. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie nodig blijkt te zijn, wordt nauwkeurige controle van serumlithiumniveaus aanbevolen. Als ook een diureticum wordt gebruikt, kan het risico op lithiumtoxiciteit mogelijk verder worden verhoogd.

### Furosemide

Gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan en furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van sacubitril/valsartan maar verminderde de  $C_{\max}$  en de AUC van furosemide met respectievelijk 50% en 28%. Hoewel er geen relevante wijziging was van het urinevolume, was de uitscheiding van natrium in de urine binnen 4 uur en 24 uur na gelijktijdige toediening verminderd. De gemiddelde dagelijkse dosis furosemide was onveranderd ten opzichte van baseline tot het einde van de PARADIGM-HF-studie bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan.

### Nitraten, bijv. nitroglycerine

Er was geen interactie tussen sacubitril/valsartan en intraveneus toegediende nitroglycerine wat betreft bloeddrukverlaging. Er was een verschil van 5 hartslagen per minuut bij behandeling met gelijktijdige toediening van nitroglycerine en sacubitril/valsartan vergeleken met de toediening van alleen nitroglycerine. Een vergelijkbaar effect op de hartslag kan zich voordoen als sacubitril/valsartan gelijktijdig wordt toegediend met sublinguale, orale of transdermale nitraten. Over het algemeen is geen dosisaanpassing nodig.

#### OATP en MRP-transporters

De actieve metabolieten van sacubitril (LBQ657) en valsartan zijn OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1- en OAT3-substraten; valsartan is ook een MRP2-substraat. Daarom kan de gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan met remmers van OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (bijv. rifampicine, ciclosporine), OAT1 (bijv. tenofovir, cidofovir) of MRP2 (bijv. ritonavir) de systemische blootstelling aan LBQ657 of valsartan verhogen. Passende voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het starten of stoppen van de gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen.

#### Metformine

Gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan met metformine verminderde zowel de  $C_{max}$  als de AUC van metformine met 23%. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend. Daarom moet de klinische status van patiënten die metformine krijgen, worden geëvalueerd als behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestart.

#### Geen significante interactie

Er werd geen klinisch betekenisvolle interactie waargenomen bij de gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan met digoxine, warfarine, hydrochloorthiazide, amlodipine, omeprazol, carvedilol of een combinatie van levonorgestrel/ethinylestradiol.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Het gebruik van sacubitril/valsartan wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

#### Valsartan

Epidemiologisch bewijs voor het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; een kleine verhoging van het risico kan echter niet uitgesloten worden. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met ARB's, kan het risico bij deze klasse van geneesmiddelen vergelijkbaar zijn. Tenzij voortzetting van ARB-therapie essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ARB's onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, een andere behandeling worden gestart. Van blootstelling aan ARB-therapie tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert.

Als blootstelling aan ARB's heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, dan wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Baby's van wie de moeder ARB's hebben genomen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubriek 4.3).

#### Sacubitril

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sacubitril bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

#### Sacubitril/valsartan

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sacubitril/valsartan bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek met sacubitril/valsartan heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

## Borstvoeding

Het is niet bekend of sacubitril/valsartan in de moedermelk wordt uitgescheiden. De bestanddelen van Entresto, sacubitril en valsartan, werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Vanwege het mogelijke risico van bijwerkingen bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen, wordt het niet aanbevolen tijdens borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestopt of dat behandeling met Entresto moet worden gestopt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van behandeling met sacubitril/valsartan voor de moeder in overweging moet worden genomen.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van sacubitril/valsartan op de menselijke vruchtbaarheid. In onderzoeken ermee werd geen stoornis van de vruchtbaarheid aangetoond bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Sacubitril/valsartan heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het rijden of het bedienen van machines moet rekening gehouden worden met het feit dat soms duizeligheid of vermoeidheid optreedt.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij volwassenen tijdens de behandeling met sacubitril/valsartan waren hypotensie (17,6%), hyperkaliëmie (11,6%) en nierfunctiestoornissen (10,1%) (zie rubriek 4.4). Angio-oedeem werd gemeld bij patiënten behandeld met sacubitril/valsartan (0,5%)(zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

#### Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse waarbij de frequentst voorkomende eerst worden genoemd volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2      Lijst van bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentiecategorie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Anemie	Vaak
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Overgevoeligheid	Soms
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hyperkaliëmie*	Zeer vaak
	Hypokaliëmie	Vaak
	Hypoglykemie	Vaak
	Hyponatriëmie	Soms
<b>Psychische stoornissen</b>	Hallucinaties**	Zelden
	Slaapstoornissen	Zelden
	Paranoia	Zeer zelden
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Syncope	Vaak
	Duizeligheid houdingsafhankelijk	Soms
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Vertigo	Vaak
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hypotensie*	Zeer vaak
	Orthostatische hypotensie	Vaak
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Hoesten	Vaak
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Diarree	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Gastritis	Vaak
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Pruritus	Soms
	Huiduitslag	Soms
	Angio-oedeem*	Soms
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Verminderde nierfunctie*	Zeer vaak
	Nierfalen (nierfalen, acuut nierfalen)	Vaak
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vermoeidheid	Vaak
	Asthenie	Vaak

\*Zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

\*\* Inclusief auditieve en visuele hallucinaties

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan. In PARADIGM-HF werd angio-oedeem gemeld bij 0,5% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan, tegen 0,2% van de patiënten die behandeld werden met enalapril. Een hogere incidentie van angio-oedeem werd waargenomen bij negroïde patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan (2,4%) en enalapril (0,5%) (zie rubriek 4.4).

#### Hyperkaliëmie en serumkalium

In PARADIGM-HF werden hyperkaliëmie en serumkaliumconcentraties > 5,4 mmol/l gemeld bij respectievelijk 11,6% en 19,7% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan en 14,0% en 21,1% van de patiënten die behandeld werden met enalapril.

#### Bloeddruk

In PARADIGM-HF werden hypotensie en klinisch relevante lage systolische bloeddruk (< 90 mmHg en daling vanaf baseline van > 20 mmHg) gemeld bij respectievelijk 17,6% en 4,76% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan en 11,9% en 2,67% van de patiënten die behandeld werden met enalapril.

#### Verminderde nierfunctie

In PARADIGM-HF werd verminderde nierfunctie gemeld bij 10,1% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan en 11,5% van de patiënten die behandeld werden met enalapril.

#### Pediatrische patiënten

In het PANORAMA-HF-onderzoek werd de veiligheid van sacubitril/valsartan beoordeeld in een gerandomiseerd onderzoek met actief controlemiddel van 52 weken bij 375 pediatrische patiënten met hartfalen (HF) in de leeftijd van 1 maand tot < 18 jaar in vergelijking met enalapril. De 215 patiënten die doorgingen in het langlopende open-label vervolgonderzoek (PANORAMA-HF OLE) werden behandeld gedurende een mediane periode van 2,5 jaar, tot maximaal 4,5 jaar. Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in beide onderzoeken was vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten. Veiligheidsgegevens bij patiënten in de leeftijd van 1 maand tot < 1 jaar waren beperkt.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten met matig verminderde leverfunctie of matig tot ernstig verminderde nierfunctie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen. Een enkele dosis van 583 mg sacubitril/617 mg valsartan en meerdere doses van 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dagen) werden onderzocht bij gezonde volwassen vrijwilligers en werden goed verdragen.

Hypotensie is het waarschijnlijkste symptoom van overdosering vanwege de bloeddrukverlagende effecten van sacubitril/valsartan. Een symptomatische behandeling moet worden toegepast.

Vanwege de sterke eiwitbinding wordt het geneesmiddel waarschijnlijk niet uit het lichaam verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 5.2).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen aangrijpend op het renine-angiotensinesysteem; angiotensinereceptorblokkers (ARB's), overige combinatiepreparaten, ATC-code: C09DX04.

#### Werkingsmechanisme

Sacubitril/valsartan vertoont het werkingsmechanisme van een angiotensinereceptor-neprilysine-remmer door tegelijk neprilysine (neutrale endopeptidase, NEP) te remmen via LBQ657, de werkzame metaboliet van de prodrug sacubitril, en door de angiotensine II type 1-receptor (AT1-receptor) te blokkeren via valsartan. De aanvullende cardiovasculaire voordelen van sacubitril/valsartan bij patiënten met hartfalen worden toegeschreven aan de versterking van de peptiden die worden afgebroken door neprilysine, zoals natriuretische peptiden (NP), door LBQ657 en de gelijktijdige remming van de effecten van angiotensine II door valsartan. NP's werken door het activeren van membraangebonden, aan guanylylcyclase gekoppelde receptoren, die leiden tot verhoogde concentraties van de tweede boodschapper cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), die kunnen leiden tot vaatverwijding, natriurese en diurese, verhoogde glomerulaire filtratiesnelheid en renale doorbloeding, remming van de renine- en aldosteronafgifte, verlaging van de sympathische activiteit en antihypertrofe en antifibrotische effecten.

Valsartan remt de schadelijke cardiovasculaire en renale effecten van angiotensine II door de AT1-receptor selectief te blokkeren en remt daarnaast de angiotensine II-afhankelijke aldosteronafgifte. Dit voorkomt aanhoudende activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem dat zou leiden tot vasoconstrictie, natrium- en vochtretentie in de nieren, activatie van celgroei en -proliferatie en daaropvolgende maladaptieve cardiovasculaire remodelling.

#### Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische effecten van sacubitril/valsartan werden beoordeeld na toedieningen van enkelvoudige en meervoudige doses bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met hartfalen en zijn consistent met gelijktijdige neprilysineremming en RAAS-blokkade. In een valsartan-gecontroleerd onderzoek van 7 dagen bij patiënten met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) leidde de toediening van sacubitril/valsartan tot een initiële toename van natriurese, verhoogde cGMP in urine en verlaagde plasmaniveaus van midregionaal proatriaal natriuretisch peptide (MR-proANP) en N-terminaal prohormoon breinnatriuretisch peptide (NT-proBNP) in vergelijking met valsartan. In een onderzoek van 21 dagen bij patiënten met HFrEF verhoogde sacubitril/valsartan significant het ANP en cGMP in urine en het cGMP in plasma en verlaagde het NT-proBNP, aldosteron en endotheline-1 in plasma in vergelijking met baseline. De AT1-receptor werd ook geblokkeerd zoals blijkt uit de verhoogde plasmarenineactiviteit en de plasmarenineconcentraties. In het PARADIGM-HF-onderzoek verlaagde sacubitril/valsartan het NT-proBNP in plasma en verhoogde het BNP in plasma en cGMP in urine in vergelijking met enalapril. In het PANORAMA-HF-onderzoek werd een vermindering van NT-proBNP waargenomen op week 4 en 12 voor sacubitril/valsartan (40,2% en 49,8%) en enalapril (18,0% en 44,9%) in vergelijking met de baseline. De NT-proBNP-niveaus bleven dalen tijdens de duur van het onderzoek met een vermindering van 65,1% voor sacubitril/valsartan en 61,6% voor enalapril op week 52 ten opzichte van baseline. BNP is geen geschikte biomarker voor hartfalen bij patiënten die met sacubitril/valsartan worden behandeld omdat BNP een neprilysinesubstraat is (zie rubriek 4.4). NT-proBNP is geen neprilysinesubstraat en is daarom een geschiktere biomarker.

In een degelijk klinisch onderzoek naar QTc bij gezonde mannelijke proefpersonen hadden enkelvoudige doses van sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan en 583 mg sacubitril/617 mg valsartan geen effect op cardiale repolarisatie.

Neprilysine is een van meerdere enzymen die betrokken zijn bij de klaring van  $\beta$ -amyloïd ( $A\beta$ ) uit de hersenen en cerebrospinale vloeistof (*cerebrospinal fluid*, CSF). Toediening van sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan eenmaal daags gedurende twee weken aan gezonde proefpersonen ging gepaard met een toename van  $A\beta$ 1-38 in CSF in vergelijking met placebo; er waren geen veranderingen in de concentraties van  $A\beta$ 1-40 en 1-42 in CSF. Het is niet bekend wat de klinische relevantie van deze bevinding is (zie rubriek 5.3).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Aan de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg en 97 mg/103 mg sterktes worden in sommige publicaties gerefereerd als 50 mg, 100 mg en 200 mg.

#### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, het fase 3-hoofdonderzoek, was een multinationalaal, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met 8.442 patiënten waarin sacubitril/valsartan werd vergeleken met enalapril, beide toegediend aan volwassen patiënten met chronisch hartfalen, NYHA-klasse II-IV en verminderde ejectiefraction (linkerventrikel-ejectiefraction [LVEF]  $\leq 40\%$ , later gewijzigd in  $\leq 35\%$ ) naast een andere behandeling voor hartfalen. Het primaire eindpunt was het samengestelde eindpunt van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF). Patiënten met een SBD  $< 100$  mmHg, ernstig verminderde nierfunctie (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en ernstig verminderde leverfunctie werden uitgesloten bij de screening en daarom niet prospectief onderzocht.

Voorafgaand aan deelname aan het onderzoek werden patiënten goed behandeld met standaardbehandeling die onder andere bestond uit ACE-remmers/ARB's ( $> 99\%$ ), bètablokkers (94%), mineralocorticoïdreceptorantagonisten (58%) en diuretica (82%). De mediane duur van de follow-up was 27 maanden en patiënten werden gedurende maximaal 4,3 jaar behandeld.

Patiënten moesten hun bestaande behandeling met ACE-remmer of ARB-therapie stopzetten en meedoen aan een sequentiële enkelblinde inlooperperiode. Tijdens die periode werden ze behandeld met tweemaal daags enalapril 10 mg, gevolgd door een enkelblinde behandeling met sacubitril/valsartan 100 mg tweemaal daags, die werd verhoogd tot 200 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.8 voor stopzettingen gedurende deze periode). Vervolgens werden ze gerandomiseerd naar de dubbelblinde periode van het onderzoek. Tijdens die periode kregen ze tweemaal daags sacubitril/valsartan 200 mg of enalapril 10 mg [sacubitril/valsartan (n = 4.209); enalapril (n = 4.233)].

De gemiddelde leeftijd van de onderzochte populatie was 64 jaar en 19% was 75 jaar of ouder. Bij randomisatie had 70% van de patiënten NYHA-klasse II, 24% klasse III en 0,7% klasse IV. De gemiddelde LVEF was 29% en er waren 963 (11,4%) patiënten met een baseline LVEF  $> 35\%$  en  $\leq 40\%$ .

In de sacubitril/valsartan-groep gebruikte 76% van de patiënten nog de doeldosering van 200 mg tweemaal daags aan het eind van het onderzoek (gemiddelde dagelijkse dosis van 375 mg). In de enalaprilgroep bleef 75% van de patiënten op de doeldosering van 10 mg tweemaal daags aan het eind van het onderzoek (gemiddelde dagelijkse dosis van 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan was superieur ten opzichte van enalapril door vermindering van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopnames vanwege hartfalen tot 21,8% vergeleken met 26,5% voor patiënten die behandeld werden met enalapril. De absolute risicoreducties waren 4,7% voor het samengestelde eindpunt van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF), 3,1% voor alleen overlijden door cardiovasculaire oorzaak en 2,8% voor alleen eerste ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF). De relatieve risicoreductie was 20% versus enalapril (zie tabel 3). Dit effect werd vroeg waargenomen en hield tijdens het gehele onderzoek aan (zie afbeelding 1). Beide componenten droegen bij aan de risicoreductie. Plotseling overlijden was verantwoordelijk voor 45% van de gevallen van overlijden door cardiovasculaire oorzaak en was verminderd met 20% bij met sacubitril/valsartan behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die met enalapril werden behandeld (hazardratio [HR] 0,80;  $p = 0,0082$ ). Pompfalen was verantwoordelijk voor 26% van de gevallen van overlijden door cardiovasculaire oorzaak en was verminderd met 21% bij met sacubitril/valsartan behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die met enalapril werden behandeld (HR 0,79;  $p = 0,0338$ ).

Deze risicoreductie werd consistent waargenomen bij verschillende subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd, ras, geografie, NYHA-klasse (II/III), ejectiefraction, nierfunctie, geschiedenis van diabetes of hypertensie, eerdere behandeling voor hartfalen en atriumfibrilleren.

Sacubitril/valsartan verbeterde de overleving met een significante vermindering van overlijden ongeacht de oorzaak met 2,8% (sacubitril/valsartan: 17%, enalapril 19,8%). De relatieve risicoreductie was 16% in vergelijking met enalapril (zie tabel 3).

**Tabel 3 Behandeleffect voor het primaire samengestelde eindpunt, de onderdelen ervan en overlijden ongeacht de oorzaak gedurende een mediane opvolging van 27 maanden.**

	<b>Sacubitril/ valsartan</b> N = 4.187 <sup>#</sup> n (%)	<b>Enalapril</b> N = 4.212 <sup>#</sup> n (%)	<b>Hazardratio</b> (95% BI)	<b>Relatieve risico- reductie</b>	<b>p-waarde</b> ***
Primair samengesteld eindpunt van overlijden door cardiovasculaire oorzaak en ziekenhuisopnames vanwege hartfalen*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73-0,87)	20%	0,0000002
<b>Individuele onderdelen van het primaire samengestelde eindpunt</b>					
Overlijden door cardiovasculaire oorzaak**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71-0,89)	20%	0,00004
Eerste ziekenhuisopname vanwege hartfalen	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71-0,89)	21%	0,00004
<b>Secundair eindpunt</b>					
Overlijden ongeacht de oorzaak	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76-0,93)	16%	0,0005

\*Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als de tijd tot het eerste voorval van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF).

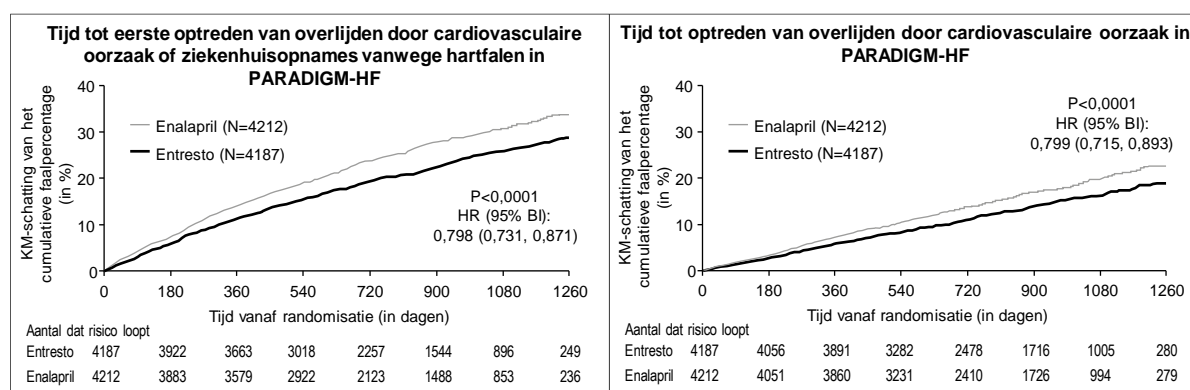
\*\*Overlijden door cardiovasculaire oorzaak omvat alle patiënten die overleden tot de sluitingsdatum, ongeacht eerdere ziekenhuisopname.

\*\*\*Eenzijdige p-waarde

<sup>#</sup> Volledige analyseset



**Afbeelding 1** Kaplan-Meiercurves voor het primaire samengestelde eindpunt en voor het onderdeel overlijden door cardiovasculaire oorzaak



### TITRATION

TITRATION was een veiligheids- en verdraagbaarheidsonderzoek van 12 weken bij 538 patiënten met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV) en systolische dysfunctie (linkerventrikel-ejectiefractie  $\leq 35\%$ ) die naïef waren voor behandeling met een ACE-remmer of ARB of die verschillende doses ACE-remmers of ARB's gebruikten voor ze aan het onderzoek gingen meedoen. Patiënten kregen een startdosis sacubitril/valsartan van 50 mg tweemaal daags die werd verhoogd tot 100 mg tweemaal daags en vervolgens tot de doeldosering van 200 mg tweemaal daags, in een schema van 3 of 6 weken.

Meer patiënten die naïef waren voor eerdere behandeling met een ACE-remmer of ARB of die een behandeling met een lage dosis kregen (overeenkomend met  $< 10$  mg enalapril/dag) waren in staat om sacubitril/valsartan 200 mg te bereiken en te handhaven wanneer de dosis werd verhoogd gedurende een periode van 6 weken (84,8%) in vergelijking met een periode van 3 weken (73,6%). Over het geheel genomen werd de doeldosering sacubitril/valsartan van 200 mg tweemaal daags zonder dosisonderbreking of -verlaging door 76% van de patiënten bereikt en gehandhaafd gedurende 12 weken.

### Pediatrische patiënten

#### PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, een fase 3-onderzoek, was een multinationalaal, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarin sacubitril/valsartan en enalapril werden vergeleken bij 375 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 maand tot  $< 18$  jaar met hartfalen als gevolg van systemische systolische functiestoornis van de linkerventrikel ( $LVEF \leq 45\%$  of fractionele verkorting  $\leq 22,5\%$ ). Het primaire doel was te bepalen of sacubitril/valsartan superieur was aan enalapril bij pediatrische patiënten met HF gedurende een behandelingsduur van 52 weken op basis van een globaal gerangschikt eindpunt. Het globaal gerangschikte primaire eindpunt werd afgeleid door patiënten te rangschikken (slechtste tot beste uitkomst) op basis van klinische voorvallen zoals overlijden, inleiding van mechanische levensondersteuning, opname op de lijst voor dringende harttransplantatie, verslechtering van HF, metingen van functionele capaciteit (NYHA/ROSS-scores), en door de patiënt gemelde symptomen van HF (*Patient Global Impression Scale* [PGIS]). Patiënten met systemische rechterventrikels of enkele ventrikels en patiënten met restrictieve of hypertrofische cardiomyopathie werden uitgesloten van het onderzoek. De beoogde onderhoudsdosis sacubitril/valsartan was 2,3 mg/kg tweemaal daags bij pediatrische patiënten van 1 maand tot  $< 1$  jaar en 3,1 mg/kg tweemaal daags bij patiënten van 1 tot  $< 18$  jaar met een maximale dosis van 200 mg tweemaal daags. De beoogde onderhoudsdosis van enalapril was 0,15 mg/kg tweemaal daags bij pediatrische patiënten van 1 maand tot  $< 1$  jaar en 0,2 mg/kg tweemaal daags bij patiënten van 1 tot  $< 18$  jaar met een maximale dosis van 10 mg tweemaal daags.

In het onderzoek waren 9 patiënten in de leeftijd van 1 maand tot < 1 jaar, 61 patiënten in de leeftijd van 1 jaar tot < 2 jaar, 85 patiënten in de leeftijd van 2 tot < 6 jaar en 220 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar. Bij baseline was 15,7% van de patiënten NYHA/ROSS klasse I, 69,3% klasse II, 14,4% klasse III en 0,5% klasse IV. De gemiddelde LVEF was 32%. De meest voorkomende onderliggende oorzaken van het hartfalen waren gerelateerd aan cardiomyopathie (63,5%). Vóór de deelname aan het onderzoek werden de patiënten meestal behandeld met ACE-remmers/ARB's (93%), bètablokkers (70%), aldosteronantagonisten (70%) en diuretica (84%).

De *Mann-Whitney Odds* van het globaal gerangschikte primaire eindpunt was 0,907 (95% BI 0,72; 1,14), numeriek in het voordeel van sacubitril/valsartan (zie tabel 4). Sacubitril/valsartan en enalapril lieten vergelijkbare klinisch relevante verbeteringen zien in de secundaire eindpunten NYHA/ROSS-klasse en PGIS-scoreverandering ten opzichte van de baseline. Op week 52 waren de veranderingen in de NYHA/ROSS functionele klasse ten opzichte van de baseline: verbeterd in 37,7% en 34,0%; onveranderd in 50,6% en 56,6%; verslechterd in 11,7% en 9,4% van de patiënten voor respectievelijk sacubitril/valsartan en enalapril. Evenzo waren de veranderingen in de PGIS-score ten opzichte van de baseline: verbeterd in 35,5% en 34,8%; onveranderd in 48,0% en 47,5%; verslechterd in 16,5% en 17,7% van de patiënten voor respectievelijk sacubitril/valsartan en enalapril. NT-proBNP was in beide behandelingsgroepen aanzienlijk verminderd ten opzichte van de baseline. De omvang van de NT-proBNP-reductie met Entresto was vergelijkbaar met die welke werd waargenomen bij volwassen patiënten met hartfalen in PARADIGM-HF. Omdat sacubitril/valsartan de resultaten verbeterde en NT-proBNP verminderde in PARADIGM-HF, werden de verminderingen van NT-proBNP in combinatie met de symptomatische en functionele verbeteringen ten opzichte van de baseline in PANORAMA-HF beschouwd als een redelijke basis om klinische voordelen af te leiden bij pediatrie patiënten met hartfalen. Er waren te weinig patiënten jonger dan 1 jaar om de werkzaamheid van sacubitril/valsartan in deze leeftijdsgroep te evalueren.

**Tabel 4 Behandelingseffect voor het globaal gerangschikte primaire eindpunt in PANORAMA-HF**

	<b>Sacubitril/valsartan N=187</b>	<b>Enalapril N=188</b>	<b>Behandelingseffect</b>
<b>Globaal gerangschikt primair eindpunt</b>	Kans op gunstig resultaat (%) <sup>*</sup>	Kans op gunstig resultaat (%) <sup>*</sup>	Kansen <sup>**</sup> (95% BI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

<sup>\*</sup>De kans op een gunstig resultaat of de *Mann-Whitney Probability* (MWP) voor de gegeven behandeling werd geschat op basis van het percentage overwinningen in paarsgewijze vergelijkingen van de globale rangschikkingsscore tussen met sacubitril/valsartan behandelde patiënten versus met enalapril behandelde patiënten (elke hogere score telt als één overwinning en elke gelijke score telt als een halve overwinning).

<sup>\*\*</sup>*Mann-Whitney Odds* werd berekend als de geschatte MWP voor enalapril gedeeld door de geschatte MWP voor sacubitril/valsartan, met kansen < 1 in het voordeel van sacubitril/valsartan en > 1 in het voordeel van enalapril.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het valsartan in sacubitril/valsartan heeft een hogere biologische beschikbaarheid dan het valsartan in andere tabletformuleringen die op de markt zijn: 26 mg, 51 mg en 103 mg valsartan in sacubitril/valsartan komt overeen met respectievelijk 40 mg, 80 mg en 160 mg valsartan in andere tabletformuleringen die op de markt zijn.

### Volwassen patiënten

#### Absorptie

Na orale toediening valt sacubitril/valsartan uiteen in valsartan en de prodrug sacubitril. Sacubitril wordt verder gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet LBQ657. Deze bereiken piekplasmaconcentraties in respectievelijk 2 uur, 1 uur en 2 uur. De absolute orale biologische beschikbaarheid van sacubitril en valsartan wordt geschat op respectievelijk meer dan 60% en 23%.

Na tweemaaldaagse toediening van sacubitril/valsartan worden steady-state-niveaus van sacubitril, LBQ657 en valsartan in drie dagen bereikt. Sacubitril en valsartan accumuleren niet significant in steady state, LBQ657 accumuleert 1,6 maal. Toediening met voedsel heeft geen klinisch significante invloed op de systemische blootstelling aan sacubitril, LBQ657 en valsartan. Sacubitril/valsartan kan worden toegediend met of zonder voedsel.

#### Distributie

Sacubitril, LBQ657 en valsartan binden sterk aan plasma-eiwitten (94-97%). Gebaseerd op de vergelijking van blootstelling in plasma en CSF passeert LBQ657 de bloed-hersenbarrière in beperkte mate (0,28%). Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van valsartan en sacubitril was respectievelijk 75 en 103 liter.

#### Biotransformatie

Sacubitril wordt gemakkelijk omgezet naar LBQ657 door carboxylesterases 1b en 1c; LBQ657 wordt verder niet in significante mate gemetaboliseerd. Valsartan wordt minimaal gemetaboliseerd, aangezien slechts 20% van de dosis als metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxylmetaboliet van valsartan is in lage concentraties (< 10%) in plasma gevonden.

Omdat CYP450-enzymgedeelteerde metabolisering van sacubitril en valsartan minimaal is, wordt niet verwacht dat de gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die CYP450-enzymen beïnvloeden, effect heeft op de farmacokinetiek.

*In-vitro*-metabolismeonderzoeken wijzen erop dat de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties op basis van CYP450 laag is, aangezien sacubitril/valsartan in beperkte mate wordt gemetaboliseerd via CYP450-enzymen. Sacubitril/valsartan induceert of remt CYP450-enzymen niet.

#### Eliminatie

Na orale toediening wordt 52-68% sacubitril (voornamelijk als LBQ657) en ~13% valsartan en de metabolieten ervan uitgescheiden in urine; 37-48% sacubitril (voornamelijk als LBQ657) en 86% valsartan en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in feces.

Sacubitril, LBQ657 en valsartan worden geëlimineerd uit plasma met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ( $T_{1/2}$ ) van respectievelijk ongeveer 1,43 uur, 11,48 uur en 9,90 uur.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van sacubitril, LBQ657 en valsartan was ongeveer lineair over een sacubitril/valsartan-dosisbereik van 24 mg sacubitril/26 mg valsartan tot 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

## Speciale patiëntengroepen

### Ouderen

De blootstelling aan LBQ657 en valsartan is bij proefpersonen ouder dan 65 jaar verhoogd met respectievelijk 42% en 30% in vergelijking met jongere proefpersonen.

### Verminderde nierfunctie

Er werd een correlatie waargenomen tussen nierfunctie en systemische blootstelling aan LBQ657 bij patiënten met licht tot ernstig verminderde nierfunctie. De blootstelling aan LBQ657 bij patiënten met een matig ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) en ernstig verminderde nierfunctie ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) was 1,4 maal en 2,2 maal hoger vergeleken met patiënten met een licht verminderde nierfunctie ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), de grootste groep patiënten die deelnam aan PARADIGM-HF. De blootstelling aan valsartan was bij patiënten met een matig en ernstig verminderde nierfunctie vergelijkbaar met die bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie. Er werden geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gedialyseerd worden. LBQ657 en valsartan binden echter sterk aan plasma-eiwitten en worden daardoor waarschijnlijk niet effectief verwijderd met dialyse.

### Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie nam de blootstelling aan sacubitril respectievelijk met een factor 1,5 en 3,4 toe, aan LBQ657 met een factor 1,5 en 1,9 en aan valsartan met een factor 1,2 en 2,1 in vergelijking met matchende gezonde proefpersonen. Bij patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie nam de blootstelling van vrije concentraties LBQ657 echter met een factor van respectievelijk 1,47 en 3,08 toe en de blootstelling aan vrije concentraties valsartan nam met een factor van respectievelijk 1,09 en 2,20 toe, in vergelijking met matchende gezonde proefpersonen. Sacubitril/valsartan is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### Effect van geslacht

De farmacokinetiek van sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 en valsartan) is vergelijkbaar bij mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van sacubitril/valsartan werd geëvalueerd bij pediatrische patiënten met hartfalen in de leeftijd van 1 maand tot < 1 jaar en 1 jaar tot < 18 jaar en gaf aan dat het farmacokinetische profiel van sacubitril/valsartan bij pediatrische en volwassen patiënten vergelijkbaar is.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens (waaronder onderzoeken met sacubitril- en valsartancomponenten en/of sacubitril/valsartan) duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en vruchtbaarheid.

## Vruchtbaarheid, reproductie en ontwikkeling

De behandeling met sacubitril/valsartan tijdens de organogenese leidde tot een toegenomen embryofetale letaliteit bij ratten in doses  $\geq 49$  mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dag ( $\leq 0,72$  maal de maximaal aanbevolen dosis bij mensen (*maximum recommended human dose*), [MRHD] op basis van de AUC) en konijnen in doses  $\geq 4,9$  mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag (2 maal en 0,03 maal de MRHD op basis van de AUC van respectievelijk valsartan en LBQ657). Het is teratogeen gebaseerd op een lage incidentie van foetale hydrocefalie bij maternaal toxische doses die werd waargenomen bij konijnen bij een dosis sacubitril/valsartan van  $\geq 4,9$  mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. Cardiovasculaire afwijkingen (voornamelijk cardiomegalie) werden waargenomen bij konijnenfoetussen bij een maternaal niet-toxische dosis (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag). Een lichte stijging van twee foetale skeletafwijkingen (misvormde sternebra, tweedelige ossificatie van sternebra) werd waargenomen bij konijnen bij een sacubitril/valsartan-dosis van 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. De embryofetale bijwerkingen van sacubitril/valsartan worden toegeschreven aan de angiotensinereceptorblokkerende werking (zie rubriek 4.6).

Behandeling met sacubitril tijdens de organogenese leidde tot embryofetale letaliteit en embryofetale toxiciteit (lager foetaal lichaamsgewicht en skeletmisvormingen) bij konijnen bij doseringen die geassocieerd werden met maternale toxiciteit (500 mg/kg/dag; 5,7 maal de MRHD gebaseerd op de AUC van LBQ657). Een lichte algehele vertraging in botvorming werd waargenomen bij doses  $> 50$  mg/kg/dag. Deze bevinding wordt niet beschouwd als bijwerking. Er werd geen bewijs van embryofetale toxiciteit of teratogeniciteit waargenomen bij ratten die behandeld werden met sacubitril. Het embryofetale *no-observed adverse effect level* (NOAEL) voor sacubitril was ten minste 750 mg/kg/dag bij ratten en 200 mg/kg/dag bij konijnen (2,2 maal de MRHD gebaseerd op de AUC van LBQ657).

Pre- en postnatale ontwikkelingsstudies bij ratten die werden uitgevoerd met sacubitril in hoge doses tot 750 mg/kg/dag (2,2 maal de MRHD op basis van de AUC) en valsartan in doses tot 600 mg/kg/dag (0,86 maal de MRHD op basis van de AUC) wijzen erop dat behandeling met sacubitril/valsartan tijdens de organogenese, dracht en lactatie de ontwikkeling en overleving van de jongen kan beïnvloeden.

## Andere preklinische bevindingen

### Sacubitril/valsartan

De effecten van sacubitril/valsartan op  $\beta$ -amyloïdconcentraties in CSF en hersenweefsel werden beoordeeld bij jonge cynomolgusapen (2-4 jaar oud) die gedurende twee weken werden behandeld met sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/dag). In dit onderzoek was de klaring van  $\beta$ -amyloïd ( $A\beta$ ) in CSF bij cynomolgusapen verminderd, met een toename van de niveaus van  $A\beta$ 1-40, -1-42 en -1-38 in CSF; er was geen overeenkomende toename in de  $A\beta$ -niveaus in de hersenen. Toenames van de  $A\beta$ 1-40 en -1-42 in CSF werden niet waargenomen tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers van twee weken bij mensen (zie rubriek 5.1). Verder was er in een toxicologisch onderzoek bij cynomolgusapen die behandeld werden met sacubitril/valsartan in een dosis van 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/dag gedurende 39 weken geen bewijs voor de aanwezigheid van amyloïdplaques in de hersenen. De hoeveelheid amyloïd werd echter niet kwantitatief gemeten in dit onderzoek.

### Sacubitril

Bij jonge ratten die behandeld werden met sacubitril (postnatale dagen 7 tot 70), was er een verminderde leeftijdgebonden botmassaontwikkeling en botverlenging bij ongeveer 2-maal de AUC-blootstelling aan de actieve metabooliet van sacubitril, LBQ657, gebaseerd op de pediatrische klinische dosis sacubitril/valsartan van 3,1 mg/kg tweemaal daags. Het mechanisme voor deze bevindingen bij jonge ratten, en bijgevolg de relevantie voor de pediatrische populatie bij de mens, is onbekend. Een onderzoek bij volwassen ratten toonde slechts een minimaal voorbijgaand remmend effect op de botmineraaldichtheid maar niet op andere parameters die relevant zijn voor botgroei, wat suggereert dat er geen relevant effect van sacubitril op het bot is bij volwassen patiëntenpopulaties onder normale omstandigheden. Een lichte voorbijgaande verstoring door sacubitril van de vroege fase van fractuurgenezing bij volwassenen kan echter niet worden uitgesloten. Uit klinische gegevens bij pediatrische patiënten (PANORAMA-HF-onderzoek) bleek niet dat sacubitril/valsartan invloed heeft op lichaamsgewicht, lengte, hoofdomtrek en fractuurpercentage. De botdichtheid werd in het onderzoek niet gemeten. Langetermijngegevens bij pediatrische patiënten (PANORAMA-HF OLE) hebben geen bewijs laten zien van bijwerkingen van sacubitril/valsartan op (bot)groei of fractuurpercentages.

### Valsartan

Bij jonge ratten die behandeld werden met valsartan (postnatale dagen 7 tot 70), veroorzaakten doses van slechts 1 mg/kg/dag aanhoudende onomkeerbare veranderingen van de nieren, bestaande uit tubulaire nefropathie (soms vergezeld van necrose van tubulusepitheel) en dilatatie van het nierbekken. Deze veranderingen van de nier geven een verwacht versterkt farmacologisch effect weer van ACE-remmers en angiotensine II type 1-blokkers; dergelijke effecten worden waargenomen als ratten gedurende de eerste 13 dagen van het leven worden behandeld. Deze periode komt overeen met 36 weken zwangerschap bij de mens, die soms kan voortduren tot 44 weken na de bevruchting bij de mens. Functionele nierrijping is een continu proces in het eerste levensjaar bij de mens. Bijgevolg kan een klinische relevantie bij pediatriche patiënten jonger dan 1 jaar niet worden uitgesloten, terwijl preklinische gegevens niet wijzen op een veiligheidsrisico voor pediatriche patiënten ouder dan 1 jaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose  
Crospovidon, type A  
Magnesiumstearaat  
Talk  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

#### Filmomhulling

##### Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose, substitutietype 2910 (3 mPa·s)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (4000)  
Talk  
Rood ijzeroxide (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)

Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose, substitutietype 2910 (3 mPa·s)

Titaandioxide (E171)

Macrogol (4000)

Talk

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose, substitutietype 2910 (3 mPa·s)

Titaandioxide (E171)

Macrogol (4000)

Talk

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen van PVC/PVDC.

Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten: 14, 20, 28, 56 of 196 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten.

Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten: 14, 20, 28, 56, 168 of 196 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 168 (3 verpakkingen van 56) of 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten.

Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten: 14, 20, 28, 56, 168 of 196 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 168 (3 verpakkingen van 56) of 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten

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

Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten

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

Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2015  
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsules om te openen

Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsules om te openen

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsules om te openen

Elke capsule bevat vier granules equivalent aan 6,1 mg sacubitril en 6,4 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsules om te openen

Elke capsule bevat tien granules equivalent aan 15,18 mg sacubitril en 16,07 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Granulaat in capsules om te openen (granulaat in capsule)

Het granulaat is wit tot lichtgeel en rond, biconvex van vorm en ongeveer 2 mm in diameter. Het wordt geleverd in een harde capsule die vóór de toediening moet worden geopend.

Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsules om te openen

De capsule bestaat uit een wit gekleurde dop, waarop in het rood "04" staat, en een transparante romp, waarop in het rood "NVR" staat. Zowel op de romp als op de dop staat een pijl.

Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsules om te openen

De capsule bestaat uit een geel gekleurde dop, waarop in het rood "10" staat, en een transparante romp, waarop in het rood "NVR" staat. Zowel op de romp als op de dop staat een pijl.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Hartfalen bij kinderen

Entresto is geïndiceerd bij kinderen en adolescenten van één jaar of ouder voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met systolische functiestoornis van de linkerventrikel (zie rubriek 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### Algemene overwegingen

Entresto moet niet tegelijk met een angiotensine-converting enzym (ACE)-remmer of een angiotensine-II-receptorblokker (ARB) worden gebruikt. Vanwege het mogelijke risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik met een ACE-remmer, mag het niet worden gestart gedurende ten minste 36 uur na het stopzetten van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Het valsartan aanwezig in Entresto heeft een hogere biologische beschikbaarheid dan het valsartan in andere tabletformuleringen die op de markt zijn (zie rubriek 5.2).

Als een dosis wordt vergeten, moet de patiënt de volgende dosis innemen op het geplande tijdstip.

#### Hartfalen bij kinderen

Tabel 1 toont de aanbevolen dosis voor pediatrie patiënten. De aanbevolen dosis moet tweemaal daags oraal worden ingenomen. De dosis moet om de 2-4 weken worden verhoogd tot de streefdosis, zoals die door de patiënt wordt verdragen.

De laagste aanbevolen dosis is 6 mg/6 mg. Doses kunnen naar boven of beneden worden afgerond op de dichtstbijzijnde combinatie van volledige 6 mg/6 mg en/of 15 mg/16 mg capsules. Bij het naar boven of beneden afronden van de dosis tijdens de optitratiefase moet rekening worden gehouden met een geleidelijke toename tot de streefdosis.

Voor patiënten die meer dan 40 kg wegen, kunnen Entresto filmomhulde tabletten worden gebruikt.

**Tabel 1 Aanbevolen dosistitratie**

Gewicht patiënt	Tweemaal daags te geven			
	Helpt van de startdosis*	Startdosis	Tussenliggende dosis	Streefdosis
Pediatrie patiënten van minder dan 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Pediatrie patiënten van minstens 40 kg, minder dan 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatrie patiënten van minstens 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* De helft van de startdosis wordt aanbevolen bij patiënten die geen ACE-remmer of een ARB hebben gebruikt of lage doses van deze geneesmiddelen hebben gebruikt, patiënten met een verminderde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*Estimated Glomerular Filtration Rate*) [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en patiënten met een matig verminderde leverfunctie (zie speciale patiëntengroepen).

<sup>#</sup>0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg en 3,1 mg/kg verwijzen naar de gecombineerde hoeveelheid van sacubitril/valsartan en moeten worden toegediend met behulp van granulaat.

Bij patiënten die momenteel geen ACE-remmer of ARB gebruiken of die lage doses van deze geneesmiddelen gebruiken, wordt de helft van de startdosis aanbevolen. Voor pediatrie patiënten met een gewicht van 40 kg tot minder dan 50 kg wordt een startdosis van 0,8 mg/kg tweemaal daags (gegeven als granulaat) aanbevolen. Na de start moet de dosis worden verhoogd tot de standaard startdosis volgens de aanbevolen dosistitratie in tabel 1 en om de 3-4 weken worden aangepast.

Bijvoorbeeld, een pediatrische patiënt van 25 kg die niet eerder een ACE-remmer heeft gebruikt, moet beginnen met de helft van de standaard startdosis, wat overeenkomt met 20 mg ( $25 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$ ) tweemaal daags, gegeven als granulaat. Na afronding naar het dichtstbijzijnde aantal volledige capsules komt dit overeen met tweemaal daags 2 capsules van 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan.

De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met een serumkaliumgehalte  $> 5,3 \text{ mmol/l}$  of met een systolische bloeddruk (SBD)  $< 5^{\text{e}}$  percentiel voor de leeftijd van de patiënt. Indien patiënten verdraagbaarheidsproblemen ondervinden (SBD  $< 5^{\text{e}}$  percentiel voor de leeftijd van de patiënt, symptomatische hypotensie, hyperkaliëmie, verminderde nierfunctie), wordt aanpassing van bijkomende geneesmiddelen, tijdelijke neertitratie of stopzetting van Entresto aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) verminderde nierfunctie.

De helft van de startdosis moet overwogen worden voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aangezien er zeer beperkte klinische ervaring is bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubriek 5.1) moet Entresto met voorzichtigheid worden gebruikt en wordt de helft van de startdosis aanbevolen. Bij pediatrische patiënten met een gewicht van 40 kg tot minder dan 50 kg wordt een startdosis van 0,8 mg/kg tweemaal daags aanbevolen. Na de start moet de dosis worden verhoogd volgens de aanbevolen dosistitratie om de 2-4 weken.

Er is geen ervaring bij patiënten met eindstadium nierfalen en gebruik van Entresto wordt niet aanbevolen.

##### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing vereist bij het toedienen van Entresto aan patiënten met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A).

Er is beperkte klinische ervaring bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B) of met aspartaataminotransferase (ASAT)/alanineaminotransferase (ALAT)-waarden meer dan tweemaal de bovenlimiet van het normale bereik. Entresto moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten en de helft van de startdosis is aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Bij pediatrische patiënten met een gewicht van 40 kg tot minder dan 50 kg wordt een startdosis van 0,8 mg/kg tweemaal daags aanbevolen. Na de start moet de dosis worden verhoogd volgens de aanbevolen dosistitratie om de 2-4 weken.

Entresto is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.3).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Entresto bij kinderen jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Entresto granulaat wordt toegediend door de capsule te openen en de inhoud op een kleine hoeveelheid zacht voedsel te strooien (1 tot 2 theelepels). Voedsel met granulaat moet onmiddellijk worden ingenomen. Patiënten kunnen de capsules van 6 mg/6 mg (witte dop) of 15 mg/16 mg (gele dop) of beide krijgen om de vereiste doses te bereiken (zie rubriek 6.6). De capsule mag niet worden ingeslikt. De lege hulzen moeten na gebruik worden weggegooid en mogen niet worden ingeslikt.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers (zie rubriek 4.4 en 4.5). Entresto mag pas 36 uur na stopzetting van de behandeling met een ACE-remmer worden toegediend.
- Bekende voorgeschiedenis van angio-oedeem die verband houdt met eerdere behandeling met een ACE-remmer of ARB (zie rubriek 4.4).
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem (zie rubriek 4.4)
- Gelijktijdig gebruik met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of bij patiënten met een verminderde nierfunctie ( $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (zie rubriek 4.2).
- Tweede en derde trimesters van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

- De combinatie van sacubitril/valsartan met een ACE-remmer is gecontra-indiceerd vanwege het toegenomen risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis van de behandeling met een ACE-remmer worden gestart. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag de behandeling met een ACE-remmer pas 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.5).
- De combinatie van sacubitril/valsartan met directe renineremmers zoals aliskiren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). De combinatie van sacubitril/valsartan met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of bij patiënten met een verminderde nierfunctie ( $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubriek 4.3 en 4.5).
- Entresto bevat valsartan en moet daarom niet gelijktijdig met een ander ARB-bevattend geneesmiddel worden toegediend (zie rubriek 4.2 en 4.5).

#### Hypotensie

De behandeling mag alleen worden gestart als de SBD  $\geq 100 \text{ mmHg}$  voor volwassen patiënten of  $\geq 5^{\text{e}}$  percentiel SBD voor de leeftijd van de pediatrische patiënt is. Patiënten met een SBD onder deze waarden zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.1). Er zijn gevallen gemeld van symptomatische hypotensie bij volwassen patiënten die tijdens klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8) met sacubitril/valsartan werden behandeld, voornamelijk bij patiënten  $\geq 65$  jaar, patiënten met nierziekte en patiënten met een lage SBD ( $< 112 \text{ mmHg}$ ). Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestart, of bij dosistitratie, moet de bloeddruk routinematig worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt, wordt een tijdelijke dosisverlaging of stopzetting van sacubitril/valsartan aanbevolen (zie rubriek 4.2). Dosisaanpassing van diuretica, gelijktijdig gebruik van antihypertensiva en behandeling van andere oorzaken van hypotensie (bijv. hypovolemie) moeten overwogen worden. Symptomatische hypotensie treedt waarschijnlijk eerder op als het een patiënt met volumedepletie betreft, bijv. door behandeling met diuretica, zoutarm dieet, diarree of braken. Natrium- en/of volumedepletie moet gecorrigeerd worden voor het starten van de behandeling met sacubitril/valsartan; een dergelijke corrigerende maatregel moet echter zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op volumeoverbelasting.

### Verminderde nierfunctie

De evaluatie van patiënten met hartfalen moet altijd een beoordeling van de nierfunctie bevatten. Patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie lopen meer risico hypotensie te krijgen (zie rubriek 4.2). Er is zeer beperkte klinische ervaring bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (geschatte eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en deze patiënten lopen het grootste risico op hypotensie (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring bij patiënten met eindstadium nierfalen en het gebruik van sacubitril/valsartan wordt niet aanbevolen.

### Verslechtering van de nierfunctie

Het gebruik van sacubitril/valsartan kan gepaard gaan met een verminderde nierfunctie. Het risico kan verder toenemen door dehydratatie of gelijktijdig gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (zie rubriek 4.5). Dosisverlaging moet overwogen worden bij patiënten die een klinisch significante vermindering van de nierfunctie ontwikkelen.

### Hyperkaliëmie

De behandeling moet niet worden gestart als het serumkaliumniveau > 5,4 mmol/l is bij volwassen patiënten en > 5,3 mmol/l bij pediatrische patiënten. Het gebruik van sacubitril/valsartan kan gepaard gaan met een verhoogd risico van hyperkaliëmie, hoewel hypokaliëmie ook kan voorkomen (zie rubriek 4.8). Controle van kalium in het serum wordt aanbevolen, met name bij patiënten met risicofactoren, zoals een verminderde nierfunctie, diabetes mellitus of hypoaldosteronisme of patiënten die een kaliumrijk dieet volgen of mineralocorticoïdreceptorantagonisten (MRA's) gebruiken (zie rubriek 4.2). Als patiënten klinisch significante hyperkaliëmie ervaren, wordt aanpassing van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen of tijdelijke dosisverlaging of stopzetting aanbevolen. Als het serumkaliumniveau > 5,4 mmol/l is, moet stopzetting van Entresto overwogen worden.

### Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan. Als angio-oedeem optreedt, moet sacubitril/valsartan onmiddellijk worden stopgezet en moet passende behandeling en controle worden geboden tot verschijnselen en klachten volledig en aanhoudend zijn verdwenen. Het mag niet opnieuw worden toegediend. In gevallen van bevestigd angio-oedeem waarbij de zwelling beperkt is gebleven tot het gezicht en de lippen, is de aandoening over het algemeen zonder behandeling verdwenen, hoewel antihistaminica nuttig zijn geweest bij het verlichten van klachten.

Angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem kan dodelijk zijn. Wanneer er sprake is van betrokkenheid van de tong, glottis of larynx waardoor waarschijnlijk een luchtwegobstructie wordt veroorzaakt, moet snel een passende behandeling, bijv. adrenalineoplossing 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) worden toegediend en/of dienen maatregelen te worden genomen om vrije luchtwegen te garanderen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem zijn niet onderzocht. Aangezien zij een hoger risico kunnen hebben op angio-oedeem, is voorzichtigheid geboden als sacubitril/valsartan bij deze patiënten wordt gebruikt. Sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van angio-oedeem die verband houdt met eerdere behandeling met een ACE-remmer of ARB of met erfelijk of idiopathisch angio-oedeem (zie rubriek 4.3).

Negroïde patiënten hebben een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van angio-oedeem (zie rubriek 4.8).

### Patiënten met een stenose van de nierarterie

Sacubitril/valsartan kan de concentraties bloedureum en serumcreatinine verhogen bij patiënten met een bilaterale of unilaterale stenose van de nierarterie. Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een stenose van de nierarterie en controle van de nierfunctie wordt aanbevolen.

### Patiënten met New York Heart Association (NYHA) functionele klasse IV

Voorzichtigheid is geboden als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestart bij patiënten met NYHA functionele klasse IV wegens beperkte klinische ervaring bij deze populatie.

### B-type-natriuretisch peptide (BNP)

BNP is geen geschikte biomarker voor hartfalen bij patiënten die met sacubitril/valsartan worden behandeld aangezien het een neprilysinesubstraat is (zie rubriek 5.1).

### Patiënten met verminderde leverfunctie

Er is beperkte klinische ervaring bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B) of met ASAT/ALAT-waardes meer dan tweemaal de bovenlimiet van het normale bereik. Bij deze patiënten kan de blootstelling verhoogd zijn en de veiligheid is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is daarom aanbevolen bij het gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2). Sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.3).

### Psychische stoornissen

Psychiatrische voorvallen zoals hallucinaties, paranoia en slaapstoornissen, in de context van psychotische voorvallen, zijn in verband gebracht met het gebruik van sacubitril/valsartan. Als een patiënt dergelijke voorvallen ervaart, dient stopzetting van de behandeling met sacubitril/valsartan te worden overwogen.

### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 97 mg/103 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Interacties die leiden tot een contra-indicatie

#### ACE-remmers

Het gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartan met ACE-remmers is gecontra-indiceerd, omdat gelijktijdige remming van neprilysine (NEP) en ACE het risico van angio-oedeem kan verhogen. Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis van de behandeling met een ACE-remmer worden gestart. De behandeling met een ACE-remmer mag pas 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.2 en 4.3).

#### Aliskiren

Het gelijktijdige gebruik van sacubitril/valsartan met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus en bij patiënten met een verminderde nierfunctie ( $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubriek 4.3). De combinatie van sacubitril/valsartan met directe renineremmers zoals aliskiren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Combinatie van sacubitril/valsartan met aliskiren is mogelijk geassocieerd met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### Interacties die ertoe leiden dat gelijktijdig gebruik niet wordt aanbevolen

Sacubitril/valsartan bevat valsartan en moet daarom niet gelijktijdig met een ander ARB-bevattend geneesmiddel worden toegediend (zie rubriek 4.4).

## Interacties die voorzorgen vereisen

### OATP1B1- en OATP1B3-substraten, bijv. statines

*In-vitro*-gegevens duiden erop dat sacubitril OATP1B1- en OATP1B3-transporters remt. Entresto kan daarom mogelijk de systemische blootstelling verhogen van OATP1B1- en OATP1B3-substraten, zoals statines. Gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan verhoogde de  $C_{\max}$  van atorvastatine en zijn metabolieten maximaal 2 maal en de AUC maximaal 1,3 maal. Voorzichtigheid is geboden wanneer sacubitril/valsartan gelijktijdig met statines wordt toegediend. Er werd geen klinisch relevante interactie waargenomen bij gelijktijdige toediening van simvastatine met Entresto.

### PDE5-remmers waaronder sildenafil

Toevoeging van een enkele dosis sildenafil aan sacubitril/valsartan bij steady state bij patiënten met hypertensie ging gepaard met een significant grotere bloeddrukverlaging in vergelijking met de toediening van alleen sacubitril/valsartan. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer sildenafil of een andere PDE-5-remmer wordt gestart bij patiënten die worden behandeld met sacubitril/valsartan.

### Kalium

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (triamtereen, amiloride), mineralocorticoïdreceptorantagonisten (bijv. spironolacton, eplerenon), kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium of andere stoffen (zoals heparine) kan leiden tot verhoogde serumkaliumconcentraties en verhoogde serumcreatinineconcentraties. Controle van kalium in het serum wordt aanbevolen als sacubitril/valsartan gelijktijdig met deze middelen wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

### Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers)

Bij oudere patiënten, patiënten met volumedepletie (inclusief patiënten op een behandeling met diuretica) of patiënten met een verstoorde nierfunctie kan het gelijktijdige gebruik van sacubitril/valsartan en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op een verslechtering van de nierfunctie. Om die reden wordt de controle van de nierfunctie aanbevolen wanneer de behandeling wordt gestart of veranderd bij patiënten op sacubitril/valsartan die gelijktijdig NSAID's nemen (zie rubriek 4.4).

### Lithium

Omkeerbare stijgingen in de serumlithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder sacubitril/valsartan. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie nodig blijkt te zijn, wordt nauwkeurige controle van serumlithiumniveaus aanbevolen. Als ook een diureticum wordt gebruikt, kan het risico op lithiumtoxiciteit mogelijk verder worden verhoogd.

### Furosemide

Gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan en furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van sacubitril/valsartan maar verminderde de  $C_{\max}$  en de AUC van furosemide met respectievelijk 50% en 28%. Hoewel er geen relevante wijziging was van het urinevolume, was de uitscheiding van natrium in de urine binnen 4 uur en 24 uur na gelijktijdige toediening verminderd. De gemiddelde dagelijkse dosis furosemide was onveranderd ten opzichte van baseline tot het einde van de PARADIGM-HF-studie bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan.

### Nitraten, bijv. nitroglycerine

Er was geen interactie tussen sacubitril/valsartan en intraveneus toegediende nitroglycerine wat betreft bloeddrukverlaging. Er was een verschil van 5 hartslagen per minuut bij behandeling met gelijktijdige toediening van nitroglycerine en sacubitril/valsartan vergeleken met de toediening van alleen nitroglycerine. Een vergelijkbaar effect op de hartslag kan zich voordoen als sacubitril/valsartan gelijktijdig wordt toegediend met sublinguale, orale of transdermale nitraten. Over het algemeen is geen dosisaanpassing nodig.

#### OATP en MRP-transporters

De actieve metabolieten van sacubitril (LBQ657) en valsartan zijn OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1- en OAT3-substraten; valsartan is ook een MRP2-substraat. Daarom kan de gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan met remmers van OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (bijv. rifampicine, ciclosporine), OAT1 (bijv. tenofovir, cidofovir) of MRP2 (bijv. ritonavir) de systemische blootstelling aan LBQ657 of valsartan verhogen. Passende voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het starten of stoppen van de gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen.

#### Metformine

Gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan met metformine verminderde zowel de  $C_{\max}$  als de AUC van metformine met 23%. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend. Daarom moet de klinische status van patiënten die metformine krijgen, worden geëvalueerd als behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestart.

#### Geen significante interactie

Er werd geen klinisch betekenisvolle interactie waargenomen bij de gelijktijdige toediening van sacubitril/valsartan met digoxine, warfarine, hydrochloorthiazide, amlodipine, omeprazol, carvedilol of een combinatie van levonorgestrel/ethinylestradiol.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Het gebruik van sacubitril/valsartan wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

#### Valsartan

Epidemiologisch bewijs voor het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; een kleine verhoging van het risico kan echter niet uitgesloten worden. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met ARB's, kan het risico bij deze klasse van geneesmiddelen vergelijkbaar zijn. Tenzij voortzetting van ARB-therapie essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ARB's onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, een andere behandeling worden gestart. Van blootstelling aan ARB-therapie tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert.

Als blootstelling aan ARB's heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, dan wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Baby's van wie de moeder ARB's hebben genomen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubriek 4.3).

#### Sacubitril

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sacubitril bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

#### Sacubitril/valsartan

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sacubitril/valsartan bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek met sacubitril/valsartan heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).



## Borstvoeding

Het is niet bekend of sacubitril/valsartan in de moedermelk wordt uitgescheiden. De bestanddelen van Entresto, sacubitril en valsartan, werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Vanwege het mogelijke risico van bijwerkingen bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen, wordt het niet aanbevolen tijdens borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestopt of dat behandeling met Entresto moet worden gestopt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van behandeling met sacubitril/valsartan voor de moeder in overweging moet worden genomen.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van sacubitril/valsartan op de menselijke vruchtbaarheid. In onderzoeken ermee werd geen stoornis van de vruchtbaarheid aangetoond bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Sacubitril/valsartan heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het rijden of het bedienen van machines moet rekening gehouden worden met het feit dat soms duizeligheid of vermoeidheid optreedt.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij volwassenen tijdens de behandeling met sacubitril/valsartan waren hypotensie (17,6%), hyperkaliëmie (11,6%) en nierfunctiestoornissen (10,1%) (zie rubriek 4.4). Angio-oedeem werd gemeld bij patiënten behandeld met sacubitril/valsartan (0,5%)(zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

#### Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse waarbij de frequentst voorkomende eerst worden genoemd volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2 Lijst van bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentiecategorie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Anemie	Vaak
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Overgevoeligheid	Soms
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hyperkaliëmie*	Zeer vaak
	Hypokaliëmie	Vaak
	Hypoglykemie	Vaak
	Hyponatriëmie	Soms
<b>Psychische stoornissen</b>	Hallucinaties**	Zelden
	Slaapstoornissen	Zelden
	Paranoia	Zeer zelden
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Syncope	Vaak
	Duizeligheid houdingsafhankelijk	Soms
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Vertigo	Vaak
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hypotensie*	Zeer vaak
	Orthostatische hypotensie	Vaak
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Hoesten	Vaak
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Diarree	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Gastritis	Vaak
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Pruritus	Soms
	Huiduitslag	Soms
	Angio-oedeem*	Soms
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Verminderde nierfunctie*	Zeer vaak
	Nierfalen (nierfalen, acuut nierfalen)	Vaak
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vermoeidheid	Vaak
	Asthenie	Vaak

\*Zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

\*\* Inclusief auditieve en visuele hallucinaties

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan. In PARADIGM-HF werd angio-oedeem gemeld bij 0,5% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan, tegen 0,2% van de patiënten die behandeld werden met enalapril. Een hogere incidentie van angio-oedeem werd waargenomen bij negroïde patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan (2,4%) en enalapril (0,5%) (zie rubriek 4.4).

##### Hyperkaliëmie en serumkalium

In PARADIGM-HF werden hyperkaliëmie en serumkaliumconcentraties > 5,4 mmol/l gemeld bij respectievelijk 11,6% en 19,7% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan en 14,0% en 21,1% van de patiënten die behandeld werden met enalapril.

### Bloeddruk

In PARADIGM-HF werden hypotensie en klinisch relevante lage systolische bloeddruk (< 90 mmHg en daling vanaf baseline van > 20 mmHg) gemeld bij respectievelijk 17,6% en 4,76% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan en 11,9% en 2,67% van de patiënten die behandeld werden met enalapril.

### Verminderde nierfunctie

In PARADIGM-HF werd verminderde nierfunctie gemeld bij 10,1% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan en 11,5% van de patiënten die behandeld werden met enalapril.

### Pediatrische patiënten

In het PANORAMA-HF-onderzoek werd de veiligheid van sacubitril/valsartan beoordeeld in een gerandomiseerd onderzoek met actief controlemiddel van 52 weken bij 375 pediatrische patiënten met hartfalen (HF) in de leeftijd van 1 maand tot < 18 jaar in vergelijking met enalapril. De 215 patiënten die doorgingen in het langlopende open-label vervolgonderzoek (PANORAMA-HF OLE) werden behandeld gedurende een mediane periode van 2,5 jaar, tot maximaal 4,5 jaar. Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in beide onderzoeken was vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten. Veiligheidsgegevens bij patiënten in de leeftijd van 1 maand tot < 1 jaar waren beperkt.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten met matig verminderde leverfunctie of matig tot ernstig verminderde nierfunctie.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen. Een enkele dosis van 583 mg sacubitril/617 mg valsartan en meerdere doses van 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dagen) werden onderzocht bij gezonde volwassen vrijwilligers en werden goed verdragen.

Hypotensie is het waarschijnlijkste symptoom van overdosering vanwege de bloeddrukverlagende effecten van sacubitril/valsartan. Een symptomatische behandeling moet worden toegepast.

Vanwege de sterke eiwitbinding wordt het geneesmiddel waarschijnlijk niet uit het lichaam verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 5.2).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen aangrijpend op het renine-angiotensinesysteem; angiotensinereceptorblokkers (ARB's), overige combinatiepreparaten, ATC-code: C09DX04.

#### Werkingsmechanisme

Sacubitril/valsartan vertoont het werkingsmechanisme van een angiotensinereceptor-neprilysine-remmer door tegelijk neprilysine (neutrale endopeptidase, NEP) te remmen via LBQ657, de werkzame metaboliet van de prodrug sacubitril, en door de angiotensine II type 1-receptor (AT1-receptor) te blokkeren via valsartan. De aanvullende cardiovasculaire voordelen van sacubitril/valsartan bij patiënten met hartfalen worden toegeschreven aan de versterking van de peptiden die worden afgebroken door neprilysine, zoals natriuretische peptiden (NP), door LBQ657 en de gelijktijdige remming van de effecten van angiotensine II door valsartan. NP's werken door het activeren van membraangebonden, aan guanylylcyclase gekoppelde receptoren, die leiden tot verhoogde concentraties van de tweede boodschapper cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), die kunnen leiden tot vaatverwijding, natriurese en diurese, verhoogde glomerulaire filtratiesnelheid en renale doorbloeding, remming van de renine- en aldosteronafgifte, verlaging van de sympathische activiteit en antihypertrofe en antifibrotische effecten.

Valsartan remt de schadelijke cardiovasculaire en renale effecten van angiotensine II door de AT1-receptor selectief te blokkeren en remt daarnaast de angiotensine II-afhankelijke aldosteronafgifte. Dit voorkomt aanhoudende activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem dat zou leiden tot vasoconstrictie, natrium- en vochtretentie in de nieren, activatie van celgroei en -proliferatie en daaropvolgende maladaptieve cardiovasculaire remodelling.

#### Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische effecten van sacubitril/valsartan werden beoordeeld na toedieningen van enkelvoudige en meervoudige doses bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met hartfalen en zijn consistent met gelijktijdige neprilysineremming en RAAS-blokkade. In een valsartan-gecontroleerd onderzoek van 7 dagen bij patiënten met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) leidde de toediening van sacubitril/valsartan tot een initiële toename van natriurese, verhoogde cGMP in urine en verlaagde plasmaniveaus van midregionaal proatriaal natriuretisch peptide (MR-proANP) en N-terminaal prohormoon breinnatriuretisch peptide (NT-proBNP) in vergelijking met valsartan. In een onderzoek van 21 dagen bij patiënten met HFrEF verhoogde sacubitril/valsartan significant het ANP en cGMP in urine en het cGMP in plasma en verlaagde het NT-proBNP, aldosteron en endotheline-1 in plasma in vergelijking met baseline. De AT1-receptor werd ook geblokkeerd zoals blijkt uit de verhoogde plasmarenineactiviteit en de plasmarenineconcentraties. In het PARADIGM-HF-onderzoek verlaagde sacubitril/valsartan het NT-proBNP in plasma en verhoogde het BNP in plasma en cGMP in urine in vergelijking met enalapril. In het PANORAMA-HF-onderzoek werd een vermindering van NT-proBNP waargenomen op week 4 en 12 voor sacubitril/valsartan (40,2% en 49,8%) en enalapril (18,0% en 44,9%) in vergelijking met de baseline. De NT-proBNP-niveaus bleven dalen tijdens de duur van het onderzoek met een vermindering van 65,1% voor sacubitril/valsartan en 61,6% voor enalapril op week 52 ten opzichte van baseline. BNP is geen geschikte biomarker voor hartfalen bij patiënten die met sacubitril/valsartan worden behandeld omdat BNP een neprilysinesubstraat is (zie rubriek 4.4). NT-proBNP is geen neprilysinesubstraat en is daarom een geschiktere biomarker.

In een degelijk klinisch onderzoek naar QTc bij gezonde mannelijke proefpersonen hadden enkelvoudige doses van sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan en 583 mg sacubitril/617 mg valsartan geen effect op cardiale repolarisatie.

Neprilysine is een van meerdere enzymen die betrokken zijn bij de klaring van  $\beta$ -amyloïd ( $A\beta$ ) uit de hersenen en cerebrospinale vloeistof (*cerebrospinal fluid*, CSF). Toediening van sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan eenmaal daags gedurende twee weken aan gezonde proefpersonen ging gepaard met een toename van  $A\beta$ 1-38 in CSF in vergelijking met placebo; er waren geen veranderingen in de concentraties van  $A\beta$ 1-40 en 1-42 in CSF. Het is niet bekend wat de klinische relevantie van deze bevinding is (zie rubriek 5.3).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Aan de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg en 97 mg/103 mg sterktes worden in sommige publicaties gerefereerd als 50 mg, 100 mg en 200 mg.

### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, het fase 3-hoofdonderzoek, was een multinationaal, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met 8.442 patiënten waarin sacubitril/valsartan werd vergeleken met enalapril, beide toegediend aan volwassen patiënten met chronisch hartfalen, NYHA-klasse II-IV en verminderde ejectiefraction (linkerventrikel-ejectiefraction [LVEF]  $\leq 40\%$ , later gewijzigd in  $\leq 35\%$ ) naast een andere behandeling voor hartfalen. Het primaire eindpunt was het samengestelde eindpunt van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF). Patiënten met een SBD  $< 100$  mmHg, ernstig verminderde nierfunctie (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en ernstig verminderde leverfunctie werden uitgesloten bij de screening en daarom niet prospectief onderzocht.

Voorafgaand aan deelname aan het onderzoek werden patiënten goed behandeld met standaardbehandeling die onder andere bestond uit ACE-remmers/ARB's ( $> 99\%$ ), bètablokkers (94%), mineralocorticoïdreceptorantagonisten (58%) en diuretica (82%). De mediane duur van de follow-up was 27 maanden en patiënten werden gedurende maximaal 4,3 jaar behandeld.

Patiënten moesten hun bestaande behandeling met ACE-remmer of ARB-therapie stopzetten en meedoen aan een sequentiële enkelblinde inlooperperiode. Tijdens die periode werden ze behandeld met tweemaal daags enalapril 10 mg, gevolgd door een enkelblinde behandeling met sacubitril/valsartan 100 mg tweemaal daags, die werd verhoogd tot 200 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.8 voor stopzettingen gedurende deze periode). Vervolgens werden ze gerandomiseerd naar de dubbelblinde periode van het onderzoek. Tijdens die periode kregen ze tweemaal daags sacubitril/valsartan 200 mg of enalapril 10 mg [sacubitril/valsartan (n = 4.209); enalapril (n = 4.233)].

De gemiddelde leeftijd van de onderzochte populatie was 64 jaar en 19% was 75 jaar of ouder. Bij randomisatie had 70% van de patiënten NYHA-klasse II, 24% klasse III en 0,7% klasse IV. De gemiddelde LVEF was 29% en er waren 963 (11,4%) patiënten met een baseline LVEF  $> 35\%$  en  $\leq 40\%$ .

In de sacubitril/valsartan-groep gebruikte 76% van de patiënten nog de doeldosering van 200 mg tweemaal daags aan het eind van het onderzoek (gemiddelde dagelijkse dosis van 375 mg). In de enalaprilgroep bleef 75% van de patiënten op de doeldosering van 10 mg tweemaal daags aan het eind van het onderzoek (gemiddelde dagelijkse dosis van 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan was superieur ten opzichte van enalapril door vermindering van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopnames vanwege hartfalen tot 21,8% vergeleken met 26,5% voor patiënten die behandeld werden met enalapril. De absolute risicoreducties waren 4,7% voor het samengestelde eindpunt van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF), 3,1% voor alleen overlijden door cardiovasculaire oorzaak en 2,8% voor alleen eerste ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF). De relatieve risicoreductie was 20% versus enalapril (zie tabel 3). Dit effect werd vroeg waargenomen en hield tijdens het gehele onderzoek aan (zie afbeelding 1). Beide componenten droegen bij aan de risicoreductie. Plotseling overlijden was verantwoordelijk voor 45% van de gevallen van overlijden door cardiovasculaire oorzaak en was verminderd met 20% bij met sacubitril/valsartan behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die met enalapril werden behandeld (hazardratio [HR] 0,80;  $p = 0,0082$ ). Pompfalen was verantwoordelijk voor 26% van de gevallen van overlijden door cardiovasculaire oorzaak en was verminderd met 21% bij met sacubitril/valsartan behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die met enalapril werden behandeld (HR 0,79;  $p = 0,0338$ ).

Deze risicoreductie werd consistent waargenomen bij verschillende subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd, ras, geografie, NYHA-klasse (II/III), ejectiefraction, nierfunctie, geschiedenis van diabetes of hypertensie, eerdere behandeling voor hartfalen en atriumfibrilleren.

Sacubitril/valsartan verbeterde de overleving met een significante vermindering van overlijden ongeacht de oorzaak met 2,8% (sacubitril/valsartan: 17%, enalapril 19,8%). De relatieve risicoreductie was 16% in vergelijking met enalapril (zie tabel 3).

**Tabel 3 Behandeldeffect voor het primaire samengestelde eindpunt, de onderdelen ervan en overlijden ongeacht de oorzaak gedurende een mediane opvolging van 27 maanden.**

	<b>Sacubitril/ valsartan N = 4.187<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Enalapril N = 4.212<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Hazardratio (95% BI)</b>	<b>Relatieve risico- reductie</b>	<b>p-waarde ***</b>
Primair samengesteld eindpunt van overlijden door cardiovasculaire oorzaak en ziekenhuisopnames vanwege hartfalen*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73-0,87)	20%	0,0000002
<b>Individuele onderdelen van het primaire samengestelde eindpunt</b>					
Overlijden door cardiovasculaire oorzaak**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71-0,89)	20%	0,00004
Eerste ziekenhuisopname vanwege hartfalen	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71-0,89)	21%	0,00004
<b>Secundair eindpunt</b>					
Overlijden ongeacht de oorzaak	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76-0,93)	16%	0,0005

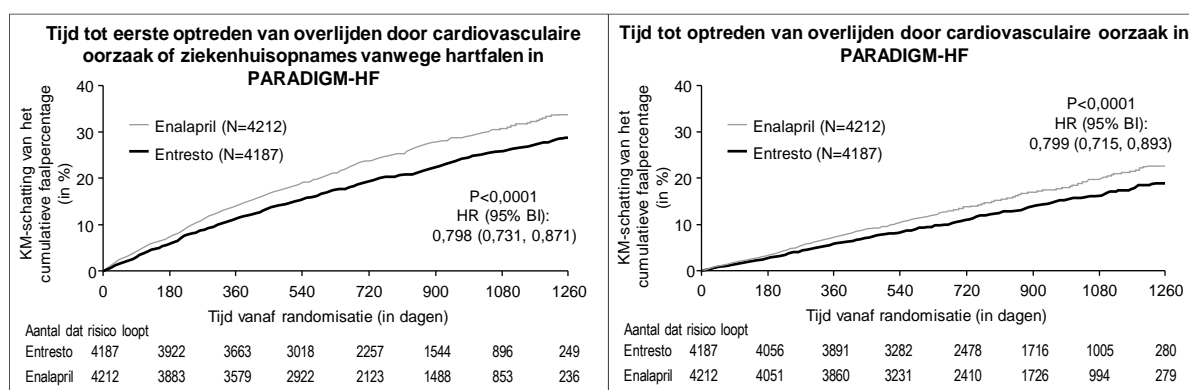
\*Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als de tijd tot het eerste voorval van overlijden door cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HF).

\*\*Overlijden door cardiovasculaire oorzaak omvat alle patiënten die overleden tot de sluitingsdatum, ongeacht eerdere ziekenhuisopname.

\*\*\*Eenzijdige p-waarde

<sup>#</sup> Volledige analyseset

**Afbeelding 1** Kaplan-Meiercurves voor het primaire samengestelde eindpunt en voor het onderdeel overlijden door cardiovasculaire oorzaak



### TITRATION

TITRATION was een veiligheids- en verdraagbaarheidsonderzoek van 12 weken bij 538 patiënten met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV) en systolische dysfunctie (linkerventrikel-ejectiefractie  $\leq 35\%$ ) die naïef waren voor behandeling met een ACE-remmer of ARB of die verschillende doses ACE-remmers of ARB's gebruikten voor ze aan het onderzoek gingen meedoen. Patiënten kregen een startdosis sacubitril/valsartan van 50 mg tweemaal daags die werd verhoogd tot 100 mg tweemaal daags en vervolgens tot de doeldosering van 200 mg tweemaal daags, in een schema van 3 of 6 weken.

Meer patiënten die naïef waren voor eerdere behandeling met een ACE-remmer of ARB of die een behandeling met een lage dosis kregen (overeenkomend met  $< 10$  mg enalapril/dag) waren in staat om sacubitril/valsartan 200 mg te bereiken en te handhaven wanneer de dosis werd verhoogd gedurende een periode van 6 weken (84,8%) in vergelijking met een periode van 3 weken (73,6%). Over het geheel genomen werd de doeldosering sacubitril/valsartan van 200 mg tweemaal daags zonder dosisonderbreking of -verlaging door 76% van de patiënten bereikt en gehandhaafd gedurende 12 weken.

### Pediatrische patiënten

#### PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, een fase 3-onderzoek, was een multinationalaal, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarin sacubitril/valsartan en enalapril werden vergeleken bij 375 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 maand tot  $< 18$  jaar met hartfalen als gevolg van systemische systolische functiestoornis van de linkerventrikel ( $LVEF \leq 45\%$  of fractionele verkorting  $\leq 22,5\%$ ). Het primaire doel was te bepalen of sacubitril/valsartan superieur was aan enalapril bij pediatrische patiënten met HF gedurende een behandelingsduur van 52 weken op basis van een globaal gerangschikt eindpunt. Het globaal gerangschikte primaire eindpunt werd afgeleid door patiënten te rangschikken (slechtste tot beste uitkomst) op basis van klinische voorvallen zoals overlijden, inleiding van mechanische levensondersteuning, opname op de lijst voor dringende harttransplantatie, verslechtering van HF, metingen van functionele capaciteit (NYHA/ROSS-scores), en door de patiënt gemelde symptomen van HF (*Patient Global Impression Scale* [PGIS]). Patiënten met systemische rechterventrikels of enkele ventrikels en patiënten met restrictieve of hypertrofische cardiomyopathie werden uitgesloten van het onderzoek. De beoogde onderhoudsdosis sacubitril/valsartan was 2,3 mg/kg tweemaal daags bij pediatrische patiënten van 1 maand tot  $< 1$  jaar en 3,1 mg/kg tweemaal daags bij patiënten van 1 tot  $< 18$  jaar met een maximale dosis van 200 mg tweemaal daags. De beoogde onderhoudsdosis van enalapril was 0,15 mg/kg tweemaal daags bij pediatriche patiënten van 1 maand tot  $< 1$  jaar en 0,2 mg/kg tweemaal daags bij patiënten van 1 tot  $< 18$  jaar met een maximale dosis van 10 mg tweemaal daags.

In het onderzoek waren 9 patiënten in de leeftijd van 1 maand tot < 1 jaar, 61 patiënten in de leeftijd van 1 jaar tot < 2 jaar, 85 patiënten in de leeftijd van 2 tot < 6 jaar en 220 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar. Bij baseline was 15,7% van de patiënten NYHA/ROSS klasse I, 69,3% klasse II, 14,4% klasse III en 0,5% klasse IV. De gemiddelde LVEF was 32%. De meest voorkomende onderliggende oorzaken van het hartfalen waren gerelateerd aan cardiomyopathie (63,5%). Vóór de deelname aan het onderzoek werden de patiënten meestal behandeld met ACE-remmers/ARB's (93%), bètablokkers (70%), aldosteronantagonisten (70%) en diuretica (84%).

De *Mann-Whitney Odds* van het globaal gerangschikte primaire eindpunt was 0,907 (95% BI 0,72; 1,14), numeriek in het voordeel van sacubitril/valsartan (zie tabel 4). Sacubitril/valsartan en enalapril lieten vergelijkbare klinisch relevante verbeteringen zien in de secundaire eindpunten NYHA/ROSS-klasse en PGIS-scoreverandering ten opzichte van de baseline. Op week 52 waren de veranderingen in de NYHA/ROSS functionele klasse ten opzichte van de baseline: verbeterd in 37,7% en 34,0%; onveranderd in 50,6% en 56,6%; verslechterd in 11,7% en 9,4% van de patiënten voor respectievelijk sacubitril/valsartan en enalapril. Evenzo waren de veranderingen in de PGIS-score ten opzichte van de baseline: verbeterd in 35,5% en 34,8%; onveranderd in 48,0% en 47,5%; verslechterd in 16,5% en 17,7% van de patiënten voor respectievelijk sacubitril/valsartan en enalapril. NT-proBNP was in beide behandelingsgroepen aanzienlijk verminderd ten opzichte van de baseline. De omvang van de NT-proBNP-reductie met Entresto was vergelijkbaar met die welke werd waargenomen bij volwassen patiënten met hartfalen in PARADIGM-HF. Omdat sacubitril/valsartan de resultaten verbeterde en NT-proBNP verminderde in PARADIGM-HF, werden de verminderingen van NT-proBNP in combinatie met de symptomatische en functionele verbeteringen ten opzichte van de baseline in PANORAMA-HF beschouwd als een redelijke basis om klinische voordelen af te leiden bij pediatrie patiënten met hartfalen. Er waren te weinig patiënten jonger dan 1 jaar om de werkzaamheid van sacubitril/valsartan in deze leeftijdsgroep te evalueren.

**Tabel 4 Behandelingseffect voor het globaal gerangschikte primaire eindpunt in PANORAMA-HF**

	<b>Sacubitril/valsartan N=187</b>	<b>Enalapril N=188</b>	<b>Behandelingseffect</b>
<b>Globaal gerangschikt primair eindpunt</b>	Kans op gunstig resultaat (%) <sup>*</sup>	Kans op gunstig resultaat (%) <sup>*</sup>	Kansen <sup>**</sup> (95% BI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

<sup>\*</sup>De kans op een gunstig resultaat of de *Mann-Whitney Probability* (MWP) voor de gegeven behandeling werd geschat op basis van het percentage overwinningen in paarsgewijze vergelijkingen van de globale rangschikkingsscore tussen met sacubitril/valsartan behandelde patiënten versus met enalapril behandelde patiënten (elke hogere score telt als één overwinning en elke gelijke score telt als een halve overwinning).

<sup>\*\*</sup>*Mann-Whitney Odds* werd berekend als de geschatte MWP voor enalapril gedeeld door de geschatte MWP voor sacubitril/valsartan, met kansen < 1 in het voordeel van sacubitril/valsartan en > 1 in het voordeel van enalapril.



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het valsartan in sacubitril/valsartan heeft een hogere biologische beschikbaarheid dan het valsartan in andere tabletformuleringen die op de markt zijn: 26 mg, 51 mg en 103 mg valsartan in sacubitril/valsartan komt overeen met respectievelijk 40 mg, 80 mg en 160 mg valsartan in andere tabletformuleringen die op de markt zijn.

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van sacubitril/valsartan werd geëvalueerd bij pediatrische patiënten met hartfalen in de leeftijd van 1 maand tot < 1 jaar en 1 jaar tot < 18 jaar en gaf aan dat het farmacokinetische profiel van sacubitril/valsartan bij pediatrische en volwassen patiënten vergelijkbaar is.

### Volwassen patiënten

#### Absorptie

Na orale toediening valt sacubitril/valsartan uiteen in valsartan en de prodrug sacubitril. Sacubitril wordt verder gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet LBQ657. Deze bereiken piekplasmaconcentraties in respectievelijk 2 uur, 1 uur en 2 uur. De absolute orale biologische beschikbaarheid van sacubitril en valsartan wordt geschat op respectievelijk meer dan 60% en 23%.

Na tweemaaldaagse toediening van sacubitril/valsartan worden steady-state-niveaus van sacubitril, LBQ657 en valsartan in drie dagen bereikt. Sacubitril en valsartan accumuleren niet significant in steady state, LBQ657 accumuleert 1,6 maal. Toediening met voedsel heeft geen klinisch significante invloed op de systemische blootstelling aan sacubitril, LBQ657 en valsartan. Sacubitril/valsartan kan worden toegediend met of zonder voedsel.

#### Distributie

Sacubitril, LBQ657 en valsartan binden sterk aan plasma-eiwitten (94-97%). Gebaseerd op de vergelijking van blootstelling in plasma en CSF passeert LBQ657 de bloed-hersenbarrière in beperkte mate (0,28%). Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van valsartan en sacubitril was respectievelijk 75 en 103 liter.

#### Biotransformatie

Sacubitril wordt gemakkelijk omgezet naar LBQ657 door carboxylesterases 1b en 1c; LBQ657 wordt verder niet in significante mate gemetaboliseerd. Valsartan wordt minimaal gemetaboliseerd, aangezien slechts 20% van de dosis als metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxylmetaboliet van valsartan is in lage concentraties (< 10%) in plasma gevonden.

Omdat CYP450-enzymgemedieerde metabolisering van sacubitril en valsartan minimaal is, wordt niet verwacht dat de gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die CYP450-enzymen beïnvloeden, effect heeft op de farmacokinetiek.

*In-vitro*-metabolismeonderzoeken wijzen erop dat de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties op basis van CYP450 laag is, aangezien sacubitril/valsartan in beperkte mate wordt gemetaboliseerd via CYP450-enzymen. Sacubitril/valsartan induceert of remt CYP450-enzymen niet.

#### Eliminatie

Na orale toediening wordt 52-68% sacubitril (voornamelijk als LBQ657) en ~13% valsartan en de metabolieten ervan uitgescheiden in urine; 37-48% sacubitril (voornamelijk als LBQ657) en 86% valsartan en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in feces.

Sacubitril, LBQ657 en valsartan worden geëlimineerd uit plasma met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ( $T_{1/2}$ ) van respectievelijk ongeveer 1,43 uur, 11,48 uur en 9,90 uur.

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van sacubitril, LBQ657 en valsartan was ongeveer lineair over een sacubitril/valsartan-dosisbereik van 24 mg sacubitril/26 mg valsartan tot 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

### Speciale patiëntengroepen

#### Verminderde nierfunctie

Er werd een correlatie waargenomen tussen nierfunctie en systemische blootstelling aan LBQ657 bij patiënten met licht tot ernstig verminderde nierfunctie. De blootstelling aan LBQ657 bij patiënten met een matig ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) en ernstig verminderde nierfunctie ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) was 1,4 maal en 2,2 maal hoger vergeleken met patiënten met een licht verminderde nierfunctie ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), de grootste groep patiënten die deelnam aan PARADIGM-HF. De blootstelling aan valsartan was bij patiënten met een matig en ernstig verminderde nierfunctie vergelijkbaar met die bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie. Er werden geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gedialyseerd worden. LBQ657 en valsartan binden echter sterk aan plasma-eiwitten en worden daardoor waarschijnlijk niet effectief verwijderd met dialyse.

#### Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie nam de blootstelling aan sacubitril respectievelijk met een factor 1,5 en 3,4 toe, aan LBQ657 met een factor 1,5 en 1,9 en aan valsartan met een factor 1,2 en 2,1 in vergelijking met matchende gezonde proefpersonen. Bij patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie nam de blootstelling van vrije concentraties LBQ657 echter met een factor van respectievelijk 1,47 en 3,08 toe en de blootstelling aan vrije concentraties valsartan nam met een factor van respectievelijk 1,09 en 2,20 toe, in vergelijking met matchende gezonde proefpersonen. Sacubitril/valsartan is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, biliaire cirrose of cholestase (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### Effect van geslacht

De farmacokinetiek van sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 en valsartan) is vergelijkbaar bij mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens (waaronder onderzoeken met sacubitril- en valsartancomponenten en/of sacubitril/valsartan) duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en vruchtbaarheid.

### Vruchtbaarheid, reproductie en ontwikkeling

De behandeling met sacubitril/valsartan tijdens de organogenese leidde tot een toegenomen embryofoetale letaliteit bij ratten in doses  $\geq 49 \text{ mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dag}$  ( $\leq 0,72$  maal de maximaal aanbevolen dosis bij mensen (*maximum recommended human dose*), [MRHD] op basis van de AUC) en konijnen in doses  $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag}$  (2 maal en 0,03 maal de MRHD op basis van de AUC van respectievelijk valsartan en LBQ657). Het is teratogeen gebaseerd op een lage incidentie van foetale hydrocefalie bij maternaal toxische doses die werd waargenomen bij konijnen bij een dosis sacubitril/valsartan van  $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag}$ . Cardiovasculaire afwijkingen (voornamelijk cardiomegalie) werden waargenomen bij konijnenfoetussen bij een maternaal niet-toxische dosis (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag). Een lichte stijging van twee foetale skeletafwijkingen (misvormde sternebra, tweedelige ossificatie van sternebra) werd waargenomen bij konijnen bij een sacubitril/valsartan-dosis van 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. De embryofoetale bijwerkingen van sacubitril/valsartan worden toegeschreven aan de angiotensinereceptorblokkerende werking (zie rubriek 4.6).

Behandeling met sacubitril tijdens de organogenese leidde tot embryofoetale letaliteit en embryofoetale toxiciteit (lager foetaal lichaamsgewicht en skeletmisvormingen) bij konijnen bij doseringen die geassocieerd werden met maternale toxiciteit (500 mg/kg/dag; 5,7 maal de MRHD gebaseerd op de AUC van LBQ657). Een lichte algehele vertraging in botvorming werd waargenomen bij doses > 50 mg/kg/dag. Deze bevinding wordt niet beschouwd als bijwerking. Er werd geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit waargenomen bij ratten die behandeld werden met sacubitril. Het embryofoetale *no-observed adverse effect level* (NOAEL) voor sacubitril was ten minste 750 mg/kg/dag bij ratten en 200 mg/kg/dag bij konijnen (2,2 maal de MRHD gebaseerd op de AUC van LBQ657).

Pre- en postnatale ontwikkelingsstudies bij ratten die werden uitgevoerd met sacubitril in hoge doses tot 750 mg/kg/dag (2,2 maal de MRHD op basis van de AUC) en valsartan in doses tot 600 mg/kg/dag (0,86 maal de MRHD op basis van de AUC) wijzen erop dat behandeling met sacubitril/valsartan tijdens de organogenese, dracht en lactatie de ontwikkeling en overleving van de jongen kan beïnvloeden.

### Andere preklinische bevindingen

#### Sacubitril/valsartan

De effecten van sacubitril/valsartan op  $\beta$ -amyloïdconcentraties in CSF en hersenweefsel werden beoordeeld bij jonge cynomolgusapen (2-4 jaar oud) die gedurende twee weken werden behandeld met sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/dag). In dit onderzoek was de klaring van  $\beta$ -amyloïd (A $\beta$ ) in CSF bij cynomolgusapen verminderd, met een toename van de niveaus van A $\beta$ 1-40, -1-42 en -1-38 in CSF; er was geen overeenkomende toename in de A $\beta$ -niveaus in de hersenen. Toenames van de A $\beta$ 1-40 en -1-42 in CSF werden niet waargenomen tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers van twee weken bij mensen (zie rubriek 5.1). Verder was er in een toxicologisch onderzoek bij cynomolgusapen die behandeld werden met sacubitril/valsartan in een dosis van 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/dag gedurende 39 weken geen bewijs voor de aanwezigheid van amyloïdplaques in de hersenen. De hoeveelheid amyloïd werd echter niet kwantitatief gemeten in dit onderzoek.

#### Sacubitril

Bij jonge ratten die behandeld werden met sacubitril (postnatale dagen 7 tot 70), was er een verminderde leeftijdgebonden botmassaontwikkeling en botverlenging bij ongeveer 2-maal de AUC-blootstelling aan de actieve metabooliet van sacubitril, LBQ657, gebaseerd op de pediatrische klinische dosis sacubitril/valsartan van 3,1 mg/kg tweemaal daags. Het mechanisme voor deze bevindingen bij jonge ratten, en bijgevolg de relevantie voor de pediatrische populatie bij de mens, is onbekend. Een onderzoek bij volwassen ratten toonde slechts een minimaal voorbijgaand remmend effect op de botmineraaldichtheid maar niet op andere parameters die relevant zijn voor botgroei, wat suggereert dat er geen relevant effect van sacubitril op het bot is bij volwassen patiëntenpopulaties onder normale omstandigheden. Een lichte voorbijgaande verstoring door sacubitril van de vroege fase van fractuurgenezing bij volwassenen kan echter niet worden uitgesloten. Uit klinische gegevens bij pediatrische patiënten (PANORAMA-HF-onderzoek) bleek niet dat sacubitril/valsartan invloed heeft op lichaamsgewicht, lengte, hoofdomtrek en fractuurpercentage. De botdichtheid werd in het onderzoek niet gemeten. Langetermijngegevens bij pediatrische patiënten (PANORAMA-HF OLE) hebben geen bewijs laten zien van bijwerkingen van sacubitril/valsartan op (bot)groei of fractuurpercentages.

### Valsartan

Bij jonge ratten die behandeld werden met valsartan (postnatale dagen 7 tot 70), veroorzaakten doses van slechts 1 mg/kg/dag aanhoudende onomkeerbare veranderingen van de nieren, bestaande uit tubulaire nefropathie (soms vergezeld van necrose van tubulusepitheel) en dilatatie van het nierbekken. Deze veranderingen van de nier geven een verwacht versterkt farmacologisch effect weer van ACE-remmers en angiotensine II type 1-blokkers; dergelijke effecten worden waargenomen als ratten gedurende de eerste 13 dagen van het leven worden behandeld. Deze periode komt overeen met 36 weken zwangerschap bij de mens, die soms kan voortduren tot 44 weken na de bevruchting bij de mens. Functionele nierrijping is een continu proces in het eerste levensjaar bij de mens. Bijgevolg kan een klinische relevantie bij pediatrische patiënten jonger dan 1 jaar niet worden uitgesloten, terwijl preklinische gegevens niet wijzen op een veiligheidsrisico voor pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Granulekern

Microkristallijne cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Talk

#### Filmomhulling

Basisch gebutyleerd methacrylaat copolymeer  
Talk  
Stearinezuur  
Natriumlaurylsulfaat

#### Bestanddeel capsulehuls

#### *Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsules om te openen*

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)

#### *Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsules om te openen*

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)

#### Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Rood ijzeroxide (E172)  
Ammoniakoplossing (geconcentreerd)  
Kaliumhydroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen van PA/Alu/PVC

Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsules om te openen

Verpakkingsgrootte: 60 capsules

Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsules om te openen

Verpakkingsgrootte: 60 capsules

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gebruik bij pediatrische patiënten

Patiënten en zorgverleners moeten worden geïnstrueerd om de capsule(s) voorzichtig te openen om morsen of verspreiding van de inhoud van de capsule in de lucht te voorkomen. Aanbevolen wordt de capsule rechtop te houden met het gekleurde dopje bovenaan en het dopje van de romp van de capsule af te trekken.

De inhoud van de capsule moet op 1 tot 2 theelepels zacht voedsel worden gestrooid in een klein potje.

Voedsel met granulaat moet onmiddellijk worden ingenomen.

De lege capsulehulzen moeten onmiddellijk worden weggegooid.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsules om te openen

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsules om te openen

EU/1/15/1058/024

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2015

Datum van laatste verlenging: 25 juni 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

#### Filmomhulde tabletten

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenië

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Duitsland

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Neurenberg  
Duitsland

#### Granulaat in capsules om te openen

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenië

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Duitsland

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Neurenberg  
Duitsland



In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 24 mg/26 mg-tablet bevat 24,3 mg sacubitril en 25,7 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten  
20 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
196 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1058/001	28 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1058/008	14 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1058/009	20 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1058/010	56 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1058/018	196 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

#### **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten, verkorte vorm geaccepteerd, indien vereist om technische redenen

#### **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

#### **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF 'BLUE BOX')**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 24 mg/26 mg-tablet bevat 24,3 mg sacubitril en 25,7 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1058/017 196 filmomhulde tabletten (7 verpakkingen van 28)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten, verkorte vorm geaccepteerd, indien vereist om technische redenen

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**TUSSENVERPAKKING VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER 'BLUE BOX')**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 24 mg/26 mg-tablet bevat 24,3 mg sacubitril en 25,7 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten. Deel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1058/017      196 filmomhulde tabletten (7 verpakkingen van 28)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten, verkorte vorm geaccepteerd, indien vereist om technische redenen

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 24 mg/26 mg tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 49 mg/51 mg-tablet bevat 48,6 mg sacubitril en 51,4 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten  
20 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
168 filmomhulde tabletten  
196 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

#### **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten, verkorte vorm geaccepteerd, indien vereist om technische redenen

#### **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

#### **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF 'BLUE BOX')****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 49 mg/51 mg-tablet bevat 48,6 mg sacubitril en 51,4 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten.

Multiverpakking: 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1058/004	168 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmomhulde tabletten (7 verpakkingen van 28)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten, verkorte vorm geaccepteerd, indien vereist om technische redenen

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**TUSSENVERPAKKING VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER 'BLUE BOX')**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 49 mg/51 mg-tablet bevat 48,6 mg sacubitril en 51,4 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten. Deel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.  
56 filmomhulde tabletten. Deel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1058/004	168 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 56)
EU/1/15/1058/013	196 filmomhulde tabletten (7 verpakkingen van 28)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten, verkorte vorm geaccepteerd, indien vereist om technische redenen

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 49 mg/51 mg tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 97 mg/103 mg-tablet bevat 97,2 mg sacubitril en 102,8 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten  
20 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
168 filmomhulde tabletten  
196 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

#### **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten, verkorte vorm geaccepteerd, indien vereist om technische redenen

#### **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

#### **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF 'BLUE BOX')****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 97 mg/103-mg tablet bevat 97,2 mg sacubitril en 102,8 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 168 (3 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten.

Multiverpakking: 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1058/007	168 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 56)
EU/1/15/1058/016	196 filmomhulde tabletten (7 verpakkingen van 28)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten, verkorte vorm geaccepteerd, indien vereist om technische redenen

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**TUSSENVERPAKKING VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER 'BLUE BOX')**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 97 mg/103 mg-tablet bevat 97,2 mg sacubitril en 102,8 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten. Deel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.  
56 filmomhulde tabletten. Deel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1058/007	168 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 56)
EU/1/15/1058/016	196 filmomhulde tabletten (7 verpakkingen van 28)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten, verkorte vorm geaccepteerd, indien vereist om technische redenen

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 97 mg/103 mg tabletten  
sacubitril/valsartan

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsules om te openen  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 4 granules equivalent aan 6,1 mg sacubitril en 6,4 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen

60 capsules met elk 4 granules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Open de capsule en strooi het granulaat op voedsel.  
Capsules niet inslikken.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1058/023      60 capsules met elk 4 granules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 6 mg/6 mg granulaat

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsule  
sacubitril/valsartan

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Capsules niet inslikken.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsules om te openen  
sacubitril/valsartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 10 granules equivalent aan 15,18 mg sacubitril en 16,07 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen

60 capsules met elk 10 granules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Open de capsule en strooi het granulaat op voedsel.  
Capsules niet inslikken.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1058/024      60 capsules met elk 10 granules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entresto 15 mg/16 mg granulaat

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsule  
sacubitril/valsartan

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Capsules niet inslikken.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten**  
**Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten**  
**Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten**  
sacubitril/valsartan

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Entresto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Entresto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Entresto is een geneesmiddel voor het hart dat een angiotensinereceptor-nepilysineremmer bevat. Het levert twee werkzame stoffen op, sacubitril en valsartan.

Entresto wordt gebruikt voor het behandelen van een vorm van langdurig hartfalen bij volwassenen, kinderen en jongeren tot 18 jaar (één jaar en ouder).

Deze vorm van hartfalen treedt op wanneer het hart zwak is en niet genoeg bloed kan rondpompen naar de longen en de rest van het lichaam. De meest voorkomende klachten bij hartfalen zijn kortademigheid, vermoeidheid, moeheid en zwelling van de enkels.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U neemt een ander geneesmiddel in dat een angiotensineconverterend-enzymremmer (ACE-remmer) wordt genoemd (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril of ramipril), welke wordt gebruikt voor de behandeling van een hoge bloeddruk of hartfalen. Als u een ACE-remmer heeft ingenomen, moet u 36 uur wachten na inname van de laatste dosis ervan voor u begint met het innemen van Entresto (zie 'Neemt u nog andere geneesmiddelen in?').
- U heeft ooit een reactie gehad die angio-oedeem wordt genoemd (snelle onderhuidse zwelling in gebieden zoals het gezicht, de keel, armen en benen, en die levensbedreigend kan zijn indien de zwelling van de keel de luchtweg blokkeert) bij het gebruik van een ACE-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) (zoals valsartan, telmisartan of irbesartan).
- U heeft een voorgeschiedenis van angio-oedeem, een erfelijke aandoening waarvan de oorzaak onbekend is (idiopatisch).

- U heeft diabetes of een verminderde nierfunctie en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat (zie ‘Neemt u nog andere geneesmiddelen in?’).
- U heeft een ernstige leverziekte.
- U bent meer dan 3 maanden zwanger ( zie ‘Zwangerschap en borstvoeding’).

**Als een van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Entresto dan niet in en raadpleeg uw arts.**

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat of wanneer u dit middel inneemt:

- als u wordt behandeld met een angiotensinereceptorblokker (ARB) of aliskiren (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’);
- als u ooit angio-oedeem heeft gehad (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’ en rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’);
- als u een lage bloeddruk heeft of als u andere geneesmiddelen inneemt die uw bloeddruk verlagen (bijvoorbeeld een geneesmiddel waardoor u meer gaat plassen (diureticum)) of als u last heeft van braken of diarree, vooral als u 65 jaar of ouder bent, of als u een nierziekte heeft en lage bloeddruk;
- als u een nierziekte heeft;
- als u lijdt aan uitdroging;
- als uw nierslagader vernauwd is;
- als u leverziekte heeft.
- als u dingen ziet, voelt of hoort die er niet zijn (hallucinaties), als u mensen veel minder vertrouwt zonder dat daar een goede reden voor is (paranoia) of als u veranderingen in uw slaappatroon ervaart tijdens het gebruik van Entresto.
- als u een te grote hoeveelheid kalium in uw bloed heeft (hyperkaliëmie).
- als u lijdt aan hartfalen dat in NYHA-klasse IV valt (niet in staat zijn enige lichamelijke activiteit uit te voeren zonder ongemakken en het eventueel hebben van klachten in rust).

**Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Entresto inneemt.**

Uw arts kan de hoeveelheid kalium en natrium in uw bloed regelmatig controleren tijdens de behandeling met Entresto. Daarnaast kan uw arts uw bloeddruk controleren bij de start van de behandeling en wanneer de doses worden verhoogd.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 1 jaar, omdat het niet onderzocht is in deze leeftijdsgroep. Voor kinderen van één jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg wordt dit geneesmiddel toegediend als granulaat (in plaats van tabletten).

#### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Entresto nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Het kan nodig zijn de dosis te veranderen, andere voorzorgsmaatregelen te nemen of zelfs te stoppen met een van de geneesmiddelen. Dit is vooral belangrijk voor de volgende geneesmiddelen:

- ACE-remmers. Neem Entresto niet in met ACE-remmers. Als u een ACE-remmer heeft ingenomen, moet u 36 uur wachten na inname van de laatste dosis van de ACE-remmer voor u begint met het innemen van Entresto (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’). Als u stopt met de inname van Entresto, wacht dan 36 uur na uw laatste dosis Entresto voordat u begint met het innemen van een ACE-remmer;
- andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hartfalen of het verlagen van de bloeddruk, zoals angiotensinereceptorblokkers of aliskiren (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’);

- een aantal geneesmiddelen die statines worden genoemd en die worden gebruikt voor het verlagen van een te hoog cholesterolgehalte (bijvoorbeeld atorvastatine);
- sildenafil, tadalafil, vardenafil of avanafil. Dit zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van een erectiestoornis of een te hoge bloeddruk in de longslagader;
- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in het bloed verhogen. Dit zijn onder andere kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine;
- pijnstillers van het soort dat niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) wordt genoemd of selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers). Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, wil uw arts misschien uw nierfunctie controleren bij het starten of het aanpassen van de behandeling (zie 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?');
- lithium, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten psychische ziektes;
- furosemide, een geneesmiddel dat behoort tot een groep geneesmiddelen, diuretica genaamd, die worden gebruikt om de hoeveelheid urine die u produceert te vergroten;
- nitroglycerine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om een beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris) te behandelen;
- bepaalde soorten antibiotica (rifamycinegroep), ciclosporine (gebruikt om het afstoten van getransplanteerde organen te voorkomen) of antivirale geneesmiddelen zoals ritonavir (gebruikt voor de behandeling van hiv/aids);
- metformine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om diabetes te behandelen.

**Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Entresto gaat innemen.**

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

U moet het uw arts vertellen als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Uw arts zal u normaalgesproken adviseren te stoppen met het innemen van dit geneesmiddel voordat u zwanger wordt of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel in plaats van Entresto te nemen.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen in het begin van de zwangerschap en mag niet worden ingenomen als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als het gebruikt wordt na de derde maand van de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Entresto wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven. Laat het uw arts weten als u borstvoeding geeft of binnenkort borstvoeding gaat geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Zorg ervoor dat u weet welke invloed Entresto op u heeft voordat u een voertuig bestuurt, gereedschap gebruikt of machines bedient of andere activiteiten onderneemt die concentratie vereisen. Als u zich duizelig of erg moe voelt wanneer u dit geneesmiddel inneemt, mag u geen voertuig besturen, fietsen of gereedschap of machines gebruiken.

### **Entresto bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 97 mg/103 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Volwassenen

U zult meestal beginnen met het innemen van een 24 mg/26 mg of 49 mg/51 mg tablet tweemaal per dag (één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds). Uw arts bepaalt uw precieze startdosis op basis van de geneesmiddelen die u eerder heeft gebruikt en uw bloeddruk. Uw arts past vervolgens elke 2-4 weken de dosis aan, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling totdat de beste dosis voor u is bereikt.

De gebruikelijke aanbevolen doeldosering is 97 mg/103 mg tweemaal per dag (één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds).

#### Kinderen en adolescenten (één jaar en ouder)

Uw arts (of die van uw kind) zal de startdosis bepalen op basis van het lichaamsgewicht en andere factoren, waaronder eerder ingenomen geneesmiddelen. De arts past vervolgens elke 2-4 weken de dosis aan totdat de beste dosis is gevonden.

Entresto moet tweemaal per dag worden gegeven (één tablet 's morgens en één tablet 's avonds).

Entresto filmomhulde tabletten zijn niet bedoeld voor kinderen die minder dan 40 kg wegen. Voor deze patiënten is Entresto granulaat beschikbaar.

Patiënten die Entresto gebruiken kunnen een lage bloeddruk krijgen (duizeligheid, licht gevoel in het hoofd), een hoog kaliumgehalte in het bloed (dat zou worden vastgesteld wanneer uw arts een bloedtest uitvoert) of een verminderde nierfunctie. Als dit gebeurt, kan uw arts de dosis van andere geneesmiddelen die u neemt verminderen, tijdelijk de dosis Entresto verminderen of volledig stoppen met de behandeling met Entresto.

Neem de tabletten in met een glas water. U kunt Entresto met of zonder voedsel innemen. Het wordt niet aanbevolen de tabletten te breken of fijn te maken.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem direct contact op met uw arts als u per ongeluk te veel Entresto tabletten heeft ingenomen of als iemand anders uw tabletten heeft ingenomen. Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u heel erg duizelig wordt en/of flauwvalt en ga liggen.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Het wordt aangeraden uw geneesmiddel elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Als u echter een dosis vergeet te nemen, neemt u eenvoudigweg de volgende op het geplande tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Door te stoppen met de behandeling met Entresto kan uw aandoening erger worden. Stop niet met het innemen van uw geneesmiddel, behalve als uw arts u dit vertelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Sommige klachten kunnen ernstig zijn.**

- Stop met het innemen van Entresto en roep onmiddellijk medische hulp in als u zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel opmerkt, waardoor u misschien moeite krijgt met ademen of slikken. Dit kunnen verschijnselen zijn van een allergische reactie, angio-oedeem genaamd (een bijwerking die soms voorkomt bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).

### **Andere mogelijke bijwerkingen:**

Laat het uw arts of apotheker weten als een van de onderstaande bijwerkingen ernstig wordt.

#### **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage bloeddruk, die klachten kan veroorzaken van duizeligheid en licht gevoel in het hoofd (hypotensie)
- hoge kaliumconcentratie in het bloed, aangetoond in een bloedonderzoek (hyperkaliëmie)
- verminderde werking van de nieren (verminderde nierfunctie)

#### **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoesten
- duizeligheid
- diarree
- laag aantal rode bloedcellen, aangetoond in een bloedtest (anemie)
- vermoeidheid
- (acuut) onvermogen van de nier om goed te werken (nierfalen)
- lage kaliumconcentratie in het bloed, aangetoond in een bloedonderzoek (hypokaliëmie)
- hoofdpijn
- flauwvallen (syncope)
- zwakte (asthenie)
- misselijkheid
- lage bloeddruk (duizeligheid, licht gevoel in het hoofd) bij het opstaan uit een zittende of liggende houding
- gastritis (pijn in de maag, misselijkheid)
- draaierig gevoel (vertigo)
- laag bloedsuikerniveau, aangetoond in een bloedtest (hypoglykemie)

#### **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- allergische reactie met huiduitslag en jeuk (overgevoeligheid)
- duizeligheid bij het opstaan uit een zittende houding (posturale duizeligheid)
- lage natriumconcentratie in het bloed, aangetoond in een bloedtest (hyponatriëmie)

#### **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- dingen zien, horen of voelen die er niet zijn (hallucinaties)
- veranderingen in uw slaappatroon (slaapstoornis)

#### **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- u vertrouwt mensen veel minder zonder dat daar een goede reden voor is (paranoïa)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of dat hiermee is geknoeid. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn sacubitril en valsartan.
  - Elke filmomhulde tablet van 24 mg/26 mg bevat 24,3 mg sacubitril en 25,7 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).
  - Elke filmomhulde tablet van 49 mg/51 mg bevat 48,6 mg sacubitril en 51,4 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).
  - Elke filmomhulde tablet van 97 mg/103 mg bevat 97,2 mg sacubitril en 102,8 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).
- De andere stoffen in de tabletkern zijn microkristallijne cellulose, laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, crospovidon, magnesiumstearaat, talk en watervrij colloïdaal siliciumdioxide (zie onderaan rubriek 2 onder 'Entresto bevat natrium').
- De omhulling van de tabletten van 24 mg/26 mg en 97 mg/103 mg bevat hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol (4000), talk, rood ijzeroxide (E172) en zwart ijzeroxide (E172).
- De omhulling van de tabletten van 49 mg/51 mg bevat hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol (4000), talk, rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet Entresto eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Entresto 24 mg/26 mg filmomhulde tabletten zijn paarswitte ovale tabletten met de inscriptie 'NVR' op de ene zijde en 'LZ' op de andere zijde. Geschatte tabletafmetingen 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele ovale tabletten met de inscriptie 'NVR' op de ene zijde en 'L1' op de andere zijde. Geschatte tabletafmetingen 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg filmomhulde tabletten zijn lichtroze ovale tabletten met de inscriptie 'NVR' op de ene zijde en 'L11' op de andere zijde. Geschatte tabletafmetingen 15,1 mm x 6,0 mm.

De tabletten worden geleverd in verpakkingen die 14, 20, 28, 56, 168 of 196 tabletten bevatten en in multiverpakkingen met 7 dozen, die elk 28 tabletten bevatten. De 49 mg/51 mg en 97 mg/103 mg tabletten worden ook geleverd in multiverpakkingen met 3 dozen, die elk 56 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.



**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenië

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Duitsland

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Neurenberg  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsules om te openen** **Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsules om te openen** sacubitril/valsartan

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u (of uw kind) dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u (of uw kind) voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u (of uw kind) last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Entresto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Entresto en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Entresto is een geneesmiddel voor het hart dat een angiotensinereceptor-neprilysineremmer bevat. Het levert twee werkzame stoffen op, sacubitril en valsartan.

Entresto wordt gebruikt voor het behandelen van een vorm van langdurig hartfalen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar (één jaar en ouder).

Deze vorm van hartfalen treedt op wanneer het hart zwak is en niet genoeg bloed kan rondpompen naar de longen en de rest van het lichaam. De meest voorkomende klachten bij hartfalen zijn kortademigheid, vermoeidheid, moeheid en zwelling van de enkels.

#### **2. Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u (of uw kind) dit middel niet gebruiken?**

- U (of uw kind) bent (is) allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U (of uw kind) neemt een ander geneesmiddel in dat een angiotensineconverterend-enzymremmer (ACE-remmer) wordt genoemd (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril of ramipril), welke wordt gebruikt voor de behandeling van een hoge bloeddruk of hartfalen. Als u (of uw kind) een ACE-remmer heeft ingenomen, moet u 36 uur wachten na inname van de laatste dosis ervan voor u begint met het innemen van Entresto (zie 'Neemt u nog andere geneesmiddelen in?').
- U (of uw kind) heeft ooit een reactie gehad die angio-oedeem wordt genoemd (snelle onderhuidse zwelling in gebieden zoals het gezicht, de keel, armen en benen, en die levensbedreigend kan zijn indien de zwelling van de keel de luchtweg blokkeert) bij het gebruik van een ACE-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) (zoals valsartan, telmisartan of irbesartan).
- U (of uw kind) heeft een voorgeschiedenis van angio-oedeem, een erfelijke aandoening waarvan de oorzaak onbekend is (idiopatisch).

- U (of uw kind) heeft diabetes of een verminderde nierfunctie en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat (zie ‘Neemt u nog andere geneesmiddelen in?’).
- U (of uw kind) heeft een ernstige leverziekte.
- U (of uw kind) bent (is) meer dan 3 maanden zwanger (zie ‘Zwangerschap en borstvoeding’).

**Als een van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Entresto dan niet in en raadpleeg uw arts.**

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat of wanneer u dit middel inneemt:

- als u (of uw kind) wordt behandeld met een angiotensinereceptorblokker (ARB) of aliskiren (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’);
- als u (of uw kind) ooit angio-oedeem heeft gehad (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’ en rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’);
- als u (of uw kind) een lage bloeddruk heeft of als u andere geneesmiddelen inneemt die uw bloeddruk verlagen (bijvoorbeeld een geneesmiddel waardoor u meer gaat plassen (diureticum)) of als u last heeft van braken of diarree, vooral als u 65 jaar of ouder bent, of als u een nierziekte heeft en lage bloeddruk;
- als u (of uw kind) een nierziekte heeft;
- als u (of uw kind) lijdt aan uitdroging;
- als de nierslagader bij u of uw kind vernauwd is;
- als u (of uw kind) leverziekte heeft.
- als u (of uw kind) dingen ziet, voelt of hoort die er niet zijn (hallucinaties), mensen veel minder vertrouwt zonder dat daar een goede reden voor is (paranoia) of veranderingen in het slaappatroon ervaart tijdens het gebruik van Entresto.
- als u (of uw kind) een te grote hoeveelheid kalium in het bloed heeft (hyperkaliëmie).
- als u (of uw kind) lijdt aan hartfalen dat in NYHA-klasse IV valt (niet in staat zijn enige lichamelijke activiteit uit te voeren zonder ongemakken en het eventueel hebben van klachten in rust).

**Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Entresto inneemt.**

Uw arts kan de hoeveelheid kalium en natrium in uw bloed regelmatig controleren tijdens de behandeling met Entresto. Daarnaast kan uw arts uw bloeddruk controleren bij de start van de behandeling en wanneer de doses worden verhoogd.

#### **Kinderen (jonger dan één jaar)**

Gebruik bij kinderen jonger dan één jaar wordt afgeraden. Er is beperkte ervaring met het gebruik bij kinderen in deze leeftijdsgroep. Entresto filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar voor kinderen die meer dan 40 kg wegen.

#### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u (of uw kind) naast Entresto nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Het kan nodig zijn de dosis te veranderen, andere voorzorgsmaatregelen te nemen of zelfs te stoppen met een van de geneesmiddelen. Dit is vooral belangrijk voor de volgende geneesmiddelen:

- ACE-remmers. Neem Entresto niet in met ACE-remmers. Als u een ACE-remmer heeft ingenomen, moet u 36 uur wachten na inname van de laatste dosis van de ACE-remmer voor u begint met het innemen van Entresto (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’). Als u stopt met de inname van Entresto, wacht dan 36 uur na uw laatste dosis Entresto voordat u begint met het innemen van een ACE-remmer;
- andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hartfalen of het verlagen van de bloeddruk, zoals angiotensinereceptorblokkers of aliskiren (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’);

- een aantal geneesmiddelen die statines worden genoemd en die worden gebruikt voor het verlagen van een te hoog cholesterolgehalte (bijvoorbeeld atorvastatine);
- sildenafil, tadalafil, vardenafil of avanafil. Dit zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van een erectiestoornis of een te hoge bloeddruk in de longslagader;
- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in het bloed verhogen. Dit zijn onder andere kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine;
- pijnstillers van het soort dat niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) wordt genoemd of selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers). Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, wil uw arts misschien uw nierfunctie controleren bij het starten of het aanpassen van de behandeling (zie 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?');
- lithium, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten psychische ziektes;
- furosemide, een geneesmiddel dat behoort tot een groep geneesmiddelen, diuretica genaamd, die worden gebruikt om de hoeveelheid urine die u produceert te vergroten;
- nitroglycerine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om een beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris) te behandelen;
- bepaalde soorten antibiotica (rifamycinegroep), ciclosporine (gebruikt om het afstoten van getransplanteerde organen te voorkomen) of antivirale geneesmiddelen zoals ritonavir (gebruikt voor de behandeling van hiv/aids);
- metformine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om diabetes te behandelen.

**Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Entresto gaat innemen.**

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

U moet het uw arts vertellen als u denkt dat u (of uw kind) zwanger bent (is) (of zou kunnen worden). Uw arts zal u normaalgesproken adviseren te stoppen met het innemen van dit geneesmiddel voordat u zwanger wordt of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel in plaats van Entresto te nemen.

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen in het begin van de zwangerschap en mag niet worden ingenomen als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als het gebruikt wordt na de derde maand van de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Entresto wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven. Laat het uw arts weten als u borstvoeding geeft of binnenkort borstvoeding gaat geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Zorg ervoor dat u weet welke invloed Entresto op u heeft voordat u een voertuig bestuurt, gereedschap gebruikt of machines bedient of andere activiteiten onderneemt die concentratie vereisen. Als u zich duizelig of erg moe voelt wanneer u dit geneesmiddel inneemt, mag u geen voertuig besturen, fietsen of gereedschap of machines gebruiken.

### **Entresto bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 97 mg/103 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts (of die van uw kind) zal de startdosis bepalen op basis van het lichaamsgewicht en andere factoren, waaronder eerder ingenomen geneesmiddelen. De arts past vervolgens elke 2-4 weken de dosis aan totdat de beste dosis is gevonden.

Entresto moet tweemaal per dag worden gegeven (eenmaal 's morgens en eenmaal 's avonds).

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing voor de bereiding en inname van Entresto granulaat.

Patiënten die Entresto gebruiken kunnen een lage bloeddruk krijgen (duizeligheid, licht gevoel in het hoofd), een hoog kaliumgehalte in het bloed (dat zou worden vastgesteld wanneer uw arts een bloedtest uitvoert) of een verminderde nierfunctie. Als dit gebeurt, kan uw arts de dosis van andere geneesmiddelen die u (of uw kind) neemt verminderen, tijdelijk de dosis Entresto verminderen of volledig stoppen met de behandeling met Entresto.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem direct contact op met uw arts als u (of uw kind) per ongeluk te veel Entresto granulaat heeft ingenomen of als iemand anders uw granulaat heeft ingenomen. Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u (of uw kind) heel erg duizelig wordt en/of flauwvalt en ga liggen.

#### **Bent u (of is uw kind) vergeten dit middel in te nemen?**

Het wordt aangeraden uw geneesmiddel elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Als u (of uw kind) echter een dosis vergeet te nemen, neemt u eenvoudigweg de volgende op het geplande tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u (of uw kind) stopt met het innemen van dit middel**

Door te stoppen met de behandeling met Entresto kan uw aandoening erger worden. Stop niet met het innemen van uw geneesmiddel, behalve als uw arts u dit vertelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Sommige klachten kunnen ernstig zijn.**

- Stop met het innemen van Entresto en roep onmiddellijk medische hulp in als u (of uw kind) zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel opmerkt, waardoor u (of uw kind) misschien moeite krijgt met ademen of slikken. Dit kunnen verschijnselen zijn van een allergische reactie, angio-oedeem genaamd (een bijwerking die soms voorkomt bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).

**Andere mogelijke bijwerkingen:**

Laat het uw arts of apotheker weten als een van de onderstaande bijwerkingen ernstig wordt.

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage bloeddruk, die klachten kan veroorzaken van duizeligheid en licht gevoel in het hoofd (hypotensie)
- hoge kaliumconcentratie in het bloed, aangetoond in een bloedonderzoek (hyperkaliëmie)
- verminderde werking van de nieren (verminderde nierfunctie)

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoesten
- duizeligheid
- diarree
- laag aantal rode bloedcellen, aangetoond in een bloedtest (anemie)
- vermoeidheid
- (acuut) onvermogen van de nier om goed te werken (nierfalen)
- lage kaliumconcentratie in het bloed, aangetoond in een bloedonderzoek (hypokaliëmie)
- hoofdpijn
- flauwvallen (syncope)
- zwakte (asthenie)
- misselijkheid
- lage bloeddruk (duizeligheid, licht gevoel in het hoofd) bij het opstaan uit een zittende of liggende houding
- gastritis (pijn in de maag, misselijkheid)
- draaierig gevoel (vertigo)
- laag bloedsuikerniveau, aangetoond in een bloedtest (hypoglykemie)

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- allergische reactie met huiduitslag en jeuk (overgevoeligheid)
- duizeligheid bij het opstaan uit een zittende houding (posturale duizeligheid)
- lage natriumconcentratie in het bloed, aangetoond in een bloedtest (hyponatriëmie)

**Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- dingen zien, horen of voelen die er niet zijn (hallucinaties)
- veranderingen in uw slaappatroon (slaapstoornis)

**Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- u vertrouwt mensen veel minder zonder dat daar een goede reden voor is (paranoïa)

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u (of uw kind) last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of dat hiermee is geknoeid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn sacubitril en valsartan.
  - Elke Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsule om te openen (granulaat in capsule) bevat vier granules equivalent aan 6,1 mg sacubitril en 6,4 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).
  - Elke Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsule om te openen (granulaat in capsule) bevat tien granules equivalent aan 15,18 mg sacubitril en 16,07 mg valsartan (als sacubitril valsartan natriumzoutcomplex).
- De andere stoffen in het granulaat zijn microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide en talk.
- De ingrediënten van de filmomhulling zijn basisch gebutyleerd methacrylaat copolymeer, talk, stearinezuur en natrium laurylsulfaat (zie onderaan rubriek 2 onder 'Entresto bevat natrium').
- De ingrediënten van de capsulehuls zijn hypromellose, titaandioxide (E171), (geel) ijzeroxide (E172) (alleen Entresto 15 mg/16 mg) en drukinkt.
  - De ingrediënten van de drukinkt zijn schellak, propyleenglycol, (rood) ijzeroxide (E172), ammoniakoplossing (geconcentreerd) en kaliumhydroxide.

### Hoe ziet Entresto eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Entresto 6 mg/6 mg granulaat is wit tot lichtgeel en rond van vorm, ongeveer 2 mm in diameter en verpakt in een capsule. De capsule bestaat uit een wit gekleurde dop, waarop in het rood "04" staat, en een transparante romp, waarop in het rood "NVR" staat. Zowel op de romp als op de dop staat een pijl. Entresto 15 mg/16 mg granulaat is wit tot lichtgeel en rond van vorm, ongeveer 2 mm in diameter en verpakt in een capsule. De capsule bestaat uit een geel gekleurde dop, waarop in het rood "10" staat, en een transparante romp, waarop in het rood "NVR" staat. Zowel op de romp als op de dop staat een pijl.

Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsules om te openen en Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsules om te openen worden geleverd in verpakkingen van 60 capsules.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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



Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenië

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Duitsland

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Neurenberg  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## Gebruiksaanwijzing voor het innemen van Entresto 6 mg/6 mg granulaat in capsules om te openen en Entresto 15 mg/16 mg granulaat in capsules om te openen

Om ervoor te zorgen dat u Entresto granulaat correct gebruikt voor uw kind, is het belangrijk dat u deze instructies volgt. Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal u laten zien hoe u dit moet doen. Stel eventuele vragen aan een van hen.

Entresto granulaat zit in capsules en is verkrijgbaar in twee sterktes: 6 mg/6 mg granulaat en 15 mg/16 mg granulaat. De capsules zijn verpakt in blisterverpakkingen. U kunt één of beide sterktes krijgen, afhankelijk van de dosis die uw kind nodig heeft.

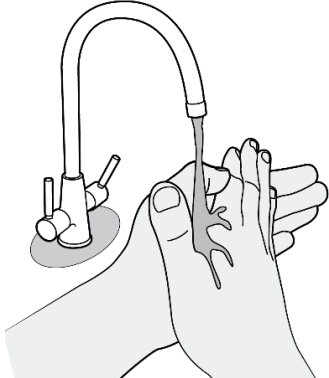
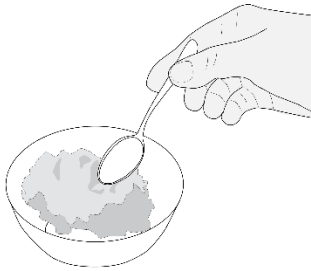
U kunt het verschil tussen de twee sterktes zien aan de kleur van de dop van de capsule en de opdruk erop.

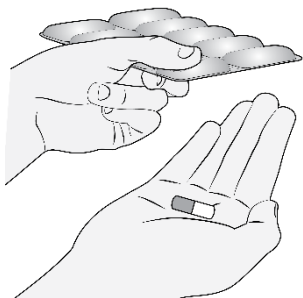
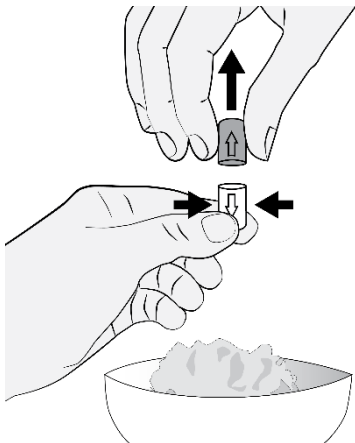
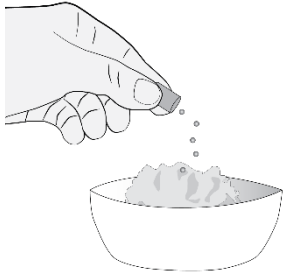

- De capsule met het 6 mg/6 mg granulaat heeft een witte dop met het nummer 04 erop gedrukt.
- De capsule met het 15 mg/16 mg granulaat heeft een gele dop met het nummer 10 erop gedrukt.

**De capsules met Entresto granulaat moeten voor gebruik worden geopend.**

**Slik de hele capsule NIET door. Slik de lege capsulehulzen NIET door.**

**Als u beide sterktes Entresto granulaat gebruikt, zorg er dan voor dat u van elke sterkte het juiste aantal capsules gebruikt, volgens de instructies van uw arts, apotheker of verpleegkundige.**

Stap 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Was en droog uw handen</li></ul>	
Stap 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Leg de volgende voorwerpen op een schone, vlakke ondergrond:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Een kleine kom, beker of lepel met een kleine hoeveelheid zacht voedsel dat het kind lekker vindt.</li><li>○ Blisterverpakking(en) met capsules met Entresto granulaat erin.</li></ul></li><li>• Controleer of u de juiste sterkte(s) Entresto granulaat heeft.</li></ul>	

Stap 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Druk op de blister(s) om de capsule(s) er uit te halen.</li> </ul>	
Stap 4	<p>Om de capsule te openen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Houd de capsule rechtop (met de gekleurde dop bovenaan) zodat het granulaat zich op de bodem van de capsule bevindt.</li> <li>• Houd de capsule boven het zachte voedsel.</li> <li>• Knijp voorzichtig in het midden van de capsule en trek lichtjes om de twee uiteinden van de capsule te scheiden. Zorg ervoor dat u de inhoud niet morst.</li> </ul>	
Stap 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leeg al het granulaat uit de capsule op het voedsel.</li> <li>• Zorg ervoor dat u geen granulaat mist. Herhaal stap 4 en 5 als u meer dan één capsule nodig heeft om de voorgeschreven dosis te bereiken.</li> </ul>	
Stap 6	<p>Geef het voedsel met het granulaat onmiddellijk aan het kind en zorg ervoor dat uw kind alles opeet.</p> <p>Zorg ervoor dat uw kind niet op het granulaat kauwt om smaakverandering te voorkomen.</p>	
Stap 7	Gooi de lege hulzen van de capsule weg.	