

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten  
Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten  
Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).

### Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).

### Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

### Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten

Violett-weiße, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „NVR“ auf der einen Seite und „LZ“ auf der anderen Seite. Ungefähre Tablettenabmessungen 13,1 mm x 5,2 mm.

### Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten

Blassgelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „NVR“ auf der einen Seite und „L1“ auf der anderen Seite. Ungefähre Tablettenabmessungen 13,1 mm x 5,2 mm.

### Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten

Hellrosa, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „NVR“ auf der einen Seite und „L11“ auf der anderen Seite. Ungefähre Tablettenabmessungen 15,1 mm x 6,0 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Entresto beträgt eine Tablette mit 49 mg/51 mg zweimal täglich, mit Ausnahme der unten beschriebenen Fälle. Sofern der Patient dies verträgt, sollte die Dosis nach 2-4 Wochen verdoppelt werden, bis die Zieldosis von einer Tablette mit 97 mg/103 mg zweimal täglich erreicht ist (siehe Abschnitt 5.1).

Falls bei den Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (systolischer Blutdruck [SBP]  $\leq 95$  mmHg, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung), wird die Anpassung von Begleitmedikationen, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Entresto empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In der PARADIGM-HF-Studie wurde Entresto in Verbindung mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien anstelle eines ACE-Hemmers oder eines anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Blockers (ARB) gegeben (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die derzeit keinen ACE-Hemmer oder ARB oder niedrige Dosen dieser Arzneimittel einnehmen, sind die Erfahrungswerte gering. Daher wird bei diesen Patienten eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich und eine langsame Dositration (Verdopplung alle 3-4 Wochen) empfohlen (siehe „Titration“ in Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit einem Kaliumspiegel  $>5,4$  mmol/l im Serum oder mit einem systolischen Blutdruck (SBP) von  $<100$  mmHg sollte die Behandlung nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich sollte für Patienten mit einem SBP von  $\geq 100$  bis 110 mmHg in Betracht gezogen werden.

Entresto sollte nicht zusammen mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB gegeben werden. Aufgrund des möglichen Risikos eines Angioödems bei gleichzeitiger Anwendung mit einem ACE-Hemmer darf die Behandlung mit Entresto frühestens 36 Stunden nach Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Das in Entresto enthaltene Valsartan weist eine höhere Bioverfügbarkeit als das Valsartan in anderen vermarkteten Tablettenformulierungen auf (siehe Abschnitt 5.2).

Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte der Patient die nächste Dosis zur vorgegebenen Zeit einnehmen.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Die Dosis sollte an die Nierenfunktion älterer Patienten angepasst sein.

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich kann für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in Betracht gezogen werden. Da nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vorliegen (siehe Abschnitt 5.1), sollte Entresto mit Vorsicht angewendet werden und es wird eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von Entresto wird nicht empfohlen.

### *Leberfunktionsstörung*

Wird Entresto bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh A) angewendet, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh B) oder mit AST/ALT-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes vor. Entresto sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden und die empfohlene Anfangsdosis beträgt 24 mg/26 mg zweimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C) ist Entresto kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Entresto bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Entresto kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten müssen mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden.
- Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (siehe Abschnitt 4.4).
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).
- Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.2).
- Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

- Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Entresto mit einem ACE-Hemmer kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Entresto darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Entresto darf die ACE-Hemmer-Therapie frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Entresto begonnen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).
- Die Kombination von Entresto mit einem direkten Reninhemmer wie Aliskiren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist die Kombination von Entresto mit Aliskiren-haltigen Mitteln kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
- Entresto enthält Valsartan und sollte deshalb nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Mittel gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

## Hypotonie

Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, solange der SBP nicht  $\geq 100$  mmHg ist. Patienten mit einem SBP  $< 100$  mmHg wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Entresto behandelt wurden, über Fälle von symptomatischer Hypotonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten  $\geq 65$  Jahren, Patienten mit Nierenfunktionsstörung und Patienten mit einem niedrigen SBP  $< 112$  mmHg. Bei Beginn der Behandlung oder während der Dosistitration mit Entresto sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Bei Auftreten einer Hypotonie wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Entresto empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisanpassung von Diuretika und gleichzeitig angewendeter Antihypertensiva sowie die Behandlung anderer Ursachen der Hypotonie (z. B. Hypovolämie) sollte in Betracht gezogen werden. Das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie ist wahrscheinlicher, wenn der Patient einen Volumenmangel aufweist, z. B. durch eine Diuretikatherapie, salzarme Ernährungsweise, Durchfall oder Erbrechen. Vor Beginn der Behandlung mit Entresto sollte ein Natrium- und/oder Volumenmangel behoben werden; solche Korrekturmaßnahmen müssen jedoch sorgfältig gegen das Risiko einer Volumenüberladung abgewogen werden.

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Evaluierung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung besitzen ein höheres Risiko, eine Hypotonie zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vor und diese Patienten können das größte Risiko einer Hypotonie aufweisen (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von Entresto wird nicht empfohlen.

## Verschlechterung der Nierenfunktion

Die Anwendung von Entresto kann mit einer verminderten Nierenfunktion einhergehen. Das Risiko kann durch Dehydrierung oder gleichzeitige Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika (NSARs) weiter erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die eine klinisch bedeutsame Abnahme der Nierenfunktion entwickeln, ist eine schrittweise Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

## Hyperkaliämie

Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn der Kaliumspiegel im Serum  $> 5,4$  mmol/l ist. Die Anwendung von Entresto kann mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie einhergehen, obwohl ebenfalls eine Hypokaliämie auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Hypoaldosteronismus sowie bei Patienten, die eine kaliumreiche Diät einhalten oder Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten einnehmen (siehe Abschnitt 4.2). Wenn bei Patienten eine klinisch signifikante Hyperkaliämie auftritt, wird eine Anpassung der Begleitarmittel, eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen empfohlen. Wenn der Kaliumspiegel im Serum  $> 5,4$  mmol/l beträgt, sollte das Absetzen in Betracht gezogen werden.

## Angioödem

Bei Patienten, die mit Entresto behandelt wurden, wurde über Angioödeme berichtet. Bei Auftreten eines Angioödems muss Entresto sofort abgesetzt werden und der Patient ist in geeigneter Weise zu behandeln und zu überwachen, bis die Anzeichen und Symptome vollständig und dauerhaft abgeklungen sind. Es darf nicht erneut gegeben werden. Im Falle von bestätigten Angioödem, bei denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt blieb, klang die Erkrankung im Allgemeinen ohne Behandlung ab, allerdings waren Antihistaminika bei der Symptomlinderung hilfreich.

In Verbindung mit Kehlkopfödemen auftretende Angioödeme können tödlich verlaufen. Sind Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen und ist dadurch eine Verengung der Atemwege wahrscheinlich, muss sofort eine geeignete Therapie, z. B. Adrenalinlösung 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) und/oder notwendige Maßnahmen zur Gewährleistung offener Atemwege eingeleitet werden.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte wurden nicht untersucht. Da bei ihnen ein höheres Risiko für Angioödeme bestehen könnte, wird empfohlen, Entresto bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Entresto ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie oder einem hereditären oder idiopathischen Angioödem (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit schwarzer Hautfarbe sind für die Entwicklung von Angioödem anfälliger (siehe Abschnitt 4.8).

#### Patienten mit Nierenarterienstenose

Entresto kann bei Patienten mit beidseitiger oder einseitiger Nierenarterienstenose die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte erhöhen. Bei Patienten mit Nierenarterienstenose ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen.

#### Patienten mit NYHA-Klassifizierung IV

Zu Beginn der Anwendung von Entresto ist bei Patienten mit einer NYHA-Klassifizierung IV aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungswerte in dieser Population Vorsicht geboten.

#### B-Typ natriuretische Peptide (BNP)

BNP ist bei Patienten, die mit Entresto behandelt werden, kein geeigneter Biomarker für eine Herzinsuffizienz, da es ein Substrat von Neprilysin ist (siehe Abschnitt 5.1).

#### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation als Child-Pugh B) oder mit AST/ALT-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes vor. Bei diesen Patienten kann die Exposition erhöht sein und es liegen keine ausreichenden Sicherheitsdaten vor. Daher ist bei der Anwendung bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Entresto ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C) (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wechselwirkungen, die eine Kontraindikation zur Folge haben

##### *ACE-Hemmer*

Die gleichzeitige Anwendung von Entresto und ACE-Hemmern ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von Neprilysin (NEP) und ACE das Risiko für ein Angioödem erhöhen kann. Die Behandlung mit Entresto darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden. Eine ACE-Hemmer-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Entresto-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

##### *Aliskiren*

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist die gleichzeitige Anwendung von Entresto und Aliskiren-haltigen Mitteln kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Kombination von Entresto mit direkten Renininhibitoren wie Aliskiren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Entresto mit Aliskiren ist möglicherweise mit einem höheren Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie beispielsweise

Hypotonie, Hyperkaliämie und herabgesetzter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) assoziiert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wechselwirkungen, aufgrund derer eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird

Entresto enthält Valsartan und sollte deswegen nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Mittel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

*OATP1B1- und OATP1B3-Substrate, beispielsweise Statine*

*In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Sacubitril OATP1B1- und OATP1B3-Transporter hemmt. Entresto kann daher die systemische Exposition gegenüber Substraten von OATP1B1 und OATP1B3 wie beispielsweise Statinen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Entresto führte zu einer Erhöhung der  $C_{max}$  von Atorvastatin und seinen Metaboliten um das bis zu 2-Fache und der AUC um das bis zu 1,3-Fache. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Entresto und Statinen Vorsicht geboten.

*PDE-5-Hemmer einschließlich Sildenafil*

Bei Hypertoniepatienten ging die zusätzliche Gabe einer Einzeldosis Sildenafil zu Entresto im Steady State mit einer deutlich stärkeren Blutdrucksenkung einher als bei alleiniger Gabe von Entresto. Daher ist Vorsicht geboten, wenn eine Behandlung mit Sildenafil oder einem anderen PDE-5-Hemmer bei Patienten begonnen wird, die Entresto erhalten.

*Kalium*

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (Triamteren, Amilorid), Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Spironolacton, Eplerenon), Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigen Salzersatzstoffen oder anderen Substanzen (wie Heparin) kann zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels sowie zu erhöhten Serumkreatininwerten führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Entresto und diesen Substanzen wird eine Überwachung des Serum-Kaliumspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

*Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer*

Bei älteren Patienten, Patienten mit Volumenmangel (einschließlich solcher unter Diuretikatherapie) oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von Entresto und NSARs das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen. Deshalb wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, wenn bei Patienten, die gleichzeitig NSARs einnehmen, die Behandlung mit Entresto begonnen oder verändert wird (siehe Abschnitt 4.4).

*Lithium*

Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten berichtet. Wechselwirkungen zwischen Entresto und Lithium wurden nicht untersucht. Deshalb wird diese Kombination nicht empfohlen. Sollte diese Kombination als notwendig erachtet werden, wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen. Wird zusätzlich ein Diuretikum angewendet, kann möglicherweise das Risiko einer Lithiumtoxizität weiter erhöht sein.

*Furosemid*

Die gleichzeitige Gabe von Entresto und Furosemid zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Entresto, reduzierte aber sowohl  $C_{max}$  als auch die AUC von Furosemid um 50% bzw. 28%. Obwohl es zu keiner relevanten Änderung hinsichtlich des Urinvolumens kam, war der Natriumgehalt im ausgeschiedenen Urin innerhalb von 4 Stunden und 24 Stunden nach gleichzeitiger Gabe reduziert. Die durchschnittliche Tagesdosis von Furosemid blieb bei Patienten, die mit Entresto behandelt wurden, von Baseline bis zum Ende der PARADIGM-HF-Studie unverändert.

### *Nitrate, beispielsweise Nitroglycerin*

Es zeigten sich keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Entresto und intravenös gegebenem Nitroglycerin in Bezug auf eine Blutdrucksenkung. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglycerin und Entresto war mit einer Behandlungsdifferenz von 5 bpm bei der Herzfrequenz im Vergleich zu Nitroglycerin allein verbunden. Ein ähnlicher Effekt auf die Herzfrequenz kann auftreten, wenn Entresto gleichzeitig mit sublingualen, oralen oder transdermalen Nitraten gegeben wird. Normalerweise ist keine Dosisanpassung notwendig.

### *OATP- und MRP2-Transporter*

Der aktive Metabolit von Sacubitril (LBQ657) und Valsartan sind Substrate von OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OAT3; Valsartan ist außerdem ein Substrat von MRP2. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Entresto mit Inhibitoren von OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (z. B. Rifampicin, Ciclosporin), OAT1 (z. B. Tenofovir, Cidofovir) oder MRP2 (z. B. Ritonavir) die systemische Exposition von LBQ657 bzw. Valsartan erhöhen. Entsprechende Sorgfalt sollte bei Beginn oder Beendigung der Begleitbehandlung mit derartigen Arzneimitteln geübt werden.

### *Metformin*

Die gleichzeitige Anwendung von Entresto und Metformin reduzierte sowohl  $C_{max}$  als auch die AUC um 23%. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Deshalb sollte der klinische Status des Patienten untersucht werden, wenn eine Therapie mit Entresto bei Patienten, die Metformin erhalten, begonnen wird.

### Unbedeutende Wechselwirkung

Bei gleichzeitiger Anwendung von Entresto mit Digoxin, Warfarin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Omeprazol, Carvedilol oder einer Kombination aus Levonorgestrel/Ethinylestradiol wurde keine klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkung festgestellt.

### *CYP450-Wechselwirkungen*

*In-vitro*-Metabolisierungsstudien deuten auf ein geringes Potenzial für CYP450-bedingte Arzneimittelwechselwirkungen hin, da Entresto nur in begrenztem Maße durch CYP450-Enzyme metabolisiert wird. Entresto führt nicht zu einer Induktion oder Hemmung von CYP450-Enzymen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Die Anwendung von Entresto während des ersten Schwangerschafts-Trimesters wird nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Schwangerschafts-Trimester kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Valsartan*

Epidemiologische Daten bezüglich des Teratogenitätsrisikos resultierend aus der Exposition durch ACE-Hemmer während des ersten Schwangerschafts-Trimesters lassen keine eindeutigen Schlüsse zu; dennoch kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da keine verlässlichen epidemiologischen Daten zum Risiko von ARBs vorliegen, können auch für diese Klasse von Arzneimitteln ähnliche Risiken existieren. Solange nicht eine kontinuierliche ARB-Therapie als essentiell angesehen wird, sollten Patienten mit geplanter Schwangerschaft auf alternative blutdrucksenkende Behandlungen umgestellt werden, die ein bekanntes Sicherheitsprofil für die Anwendung während der Schwangerschaft haben. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ARBs unverzüglich beendet und, falls angezeigt, eine alternative Therapie begonnen werden. Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber einer ARB-Therapie im zweiten und dritten Schwangerschafts-Trimester humane Fetotoxizität (herabgesetzte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Ossifikation des Schädels) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) verursacht.



Sollte eine Exposition gegenüber ARBs ab dem zweiten Schwangerschafts-Trimester stattgefunden haben, wird eine Untersuchung der Nierenfunktion und des Schädels durch Ultraschall empfohlen. Kinder, deren Mütter ARBs eingenommen haben, sollten engmaschig hinsichtlich Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Sacubitril*

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Entresto bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### *Entresto*

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Entresto bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Entresto in die Muttermilch übergeht. Die Bestandteile von Entresto, Sacubitril und Valsartan, wurden in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des möglichen Risikos für Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern wird es während der Stillzeit nicht empfohlen. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob auf das Stillen verzichtet oder die Behandlung mit Entresto während der Stillzeit unterbrochen werden soll. Dabei soll die Bedeutung von Entresto für die Mutter berücksichtigt werden.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Entresto auf die Fertilität beim Menschen vor. In Studien an männlichen und weiblichen Ratten wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Entresto hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Entresto waren Hypotonie, Hyperkaliämie und Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4). Angioödeme wurden bei Patienten, die mit Entresto behandelt wurden, berichtet (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Die Sicherheit von Entresto bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie PARADIGM-HF beurteilt, in der Patienten verglichen wurden, die zweimal täglich entweder 97 mg/103 mg Entresto (n = 4.203) oder 10 mg Enalapril (n = 4.229) erhielten. Die in der Entresto-Gruppe randomisierten Patienten erhielten die Behandlung im Median über eine Expositionsdauer von 24 Monaten; 3.271 Patienten wurden mehr als ein Jahr lang behandelt.

In der PARADIGM-HF-Studie wurden die Patienten vor Beginn mit ACE-Hemmern und/oder ARBs behandelt und mussten auch nacheinander Enalapril- und Entresto-Run-In-Phasen (mit einer durchschnittlichen Substanzeinnahme von 15 bzw. 29 Tagen) vor der randomisierten doppelblinden Phase erfolgreich beendet haben. Während der Enalapril-Run-In-Phase beendeten 1.102 Patienten (10,5%) die Studie endgültig, 5,6% aufgrund einer Nebenwirkung, darunter am häufigsten Niereninsuffizienz (1,7%), Hyperkaliämie (1,7%) und Hypotonie (1,4%). Während der Entresto-Run-

In-Phase beendeten 10,4% der Patienten die Studie endgültig, 5,9% aufgrund einer Nebenwirkung, darunter am häufigsten Niereninsuffizienz (1,8%), Hypotonie (1,7%) und Hyperkaliämie (1,3%). Aufgrund von Studienabbrüchen während der Run-In-Phase, können die Nebenwirkungshäufigkeiten, die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt sind, niedriger sein als die Nebenwirkungshäufigkeiten, die in der klinischen Praxis erwartet werden.

In der doppelblinden Phase der Studie PARADIGM-HF kam es bei 450 (10,7%) der mit Entresto behandelten Patienten und 516 (12,2%) der mit Enalapril behandelten Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund einer Nebenwirkung.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden gemäß der folgenden Konvention nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1 Liste der Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Bevorzugte Bezeichnung</b>	<b>Häufigkeitskategorie</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Anämie	Häufig
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hyperkaliämie*	Sehr häufig
	Hypokaliämie	Häufig
	Hypoglykämie	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
	Synkope	Häufig
	Posturaler Schwindel	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Vertigo	Häufig
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypotonie*	Sehr häufig
	Orthostatische Hypotonie	Häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Husten	Häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Gastritis	Häufig
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Pruritus	Gelegentlich
	Hautausschlag	Gelegentlich
	Angioödem*	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Nierenfunktionsstörung*	Sehr häufig
	Nierenversagen (Nierenversagen, akutes Nierenversagen)	Häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Ermüdung	Häufig
	Asthenie	Häufig

\*Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Angioödeme*

Angioödeme wurden von Patienten berichtet, die mit Entresto behandelt wurden. In PARADIGM-HF wurden Angioödeme bei 0,5% der Patienten, die mit Entresto behandelt wurden, verglichen mit 0,2% der Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, berichtet. Ein höheres Auftreten von Angioödemem wurde bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die mit Entresto (2,4%) und Enalapril (0,5%) behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### *Hyperkaliämie und Kalium im Serum*

In PARADIGM-HF wurden Hyperkaliämie und Kaliumkonzentrationen im Serum von >5,4 mmol/l bei 11,6% bzw. 19,7% der Patienten, die mit Entresto behandelt wurden, verglichen mit 14,0% bzw. 21,1% der Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, berichtet.

### *Blutdruck*

In PARADIGM-HF wurden Hypotonie und ein klinisch relevanter, niedriger systolischer Blutdruck (<90 mmHg und Abnahme von >20 mmHg ausgehend vom Ausgangswert) bei 17,6% bzw. 4,76% der Patienten, die mit Entresto behandelt wurden, verglichen mit 11,9% bzw. 2,67% der Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, berichtet.

### *Nierenfunktionsstörung*

In PARADIGM-HF wurden Nierenfunktionsstörungen bei 10,1% der Patienten, die mit Entresto behandelt wurden, verglichen mit 11,5% der Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, berichtet.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen nur begrenzte Daten bezüglich einer Überdosierung beim Menschen vor. Eine Einzeldosis von Entresto 583 mg/617 mg und Mehrfachdosen von 437 mg/463 mg (14 Tage) wurden an gesunden Probanden untersucht und gut vertragen.

Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkungen von Entresto ist Hypotonie das wahrscheinlichste Symptom einer Überdosierung. Es sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen.

Aufgrund der starken Proteinbindung wird das Arzneimittel wahrscheinlich nicht durch Hämodialyse entfernt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX04

#### Wirkmechanismus

Bei Entresto handelt es sich um einen Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, dessen Wirkmechanismus auf einer gleichzeitigen Hemmung von Nepriylisin (neutrale Endopeptidase; NEP) durch LBQ657, dem aktiven Metaboliten des Prodrugs Sacubitril, und einer Blockade des Angiotensin-II-Typ-1(AT1)-Rezeptors durch Valsartan beruht. Die sich ergänzenden kardiovaskulären Vorteile von Entresto bei Herzinsuffizienzpatienten werden folgenden beiden Wirkmechanismen zugeschrieben: Anreicherung von Peptiden, die durch Nepriylisin abgebaut werden, z. B. natriuretische Peptide (NP), aufgrund der Wirkung von LBQ657 und der gleichzeitigen Hemmung der Wirkungen von Angiotensin II durch Valsartan. NP üben ihre Wirkungen durch Aktivierung von membrangebundenen Guanylylcyclase-gekoppelten Rezeptoren aus, was zu erhöhten Konzentrationen des Second Messengers cyclisches Guanosin-Monophosphat (cGMP) führt. Dadurch können Vasodilatation, Natriuresis und Diurese gefördert, die glomeruläre Filtrationsrate und der renale Blutfluss erhöht, die Freisetzung von Renin und Aldosteron gehemmt, die Aktivität des Sympathikus vermindert werden, und es können sich antihypertrophe und antifibrotische Effekte zeigen.

Valsartan unterbindet die schädlichen kardiovaskulären und renalen Wirkungen von Angiotensin II durch selektive Blockade des AT1-Rezeptors und hemmt außerdem die Angiotensin-II-abhängige Aldosteronfreisetzung. Dies verhindert eine anhaltende Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die eine Vasokonstriktion, Natrium- und Flüssigkeitsretention in den Nieren, Aktivierung von Zellwachstum und -proliferation sowie später einen maladaptiven kardiovaskulären Umbau zur Folge haben würde.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Entresto nach Gabe von Einzel- und Mehrfachdosen wurden an gesunden Probanden und Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht und stimmen mit einer gleichzeitigen Nepriylisin-Hemmung und RAAS-Blockade überein. In einer 7-tägigen Valsartan-kontrollierten Studie an Patienten mit verminderter Ejektionsfraktion (HFrEF) führte die Anwendung von Entresto im Vergleich zu Valsartan zu einer anfänglichen Erhöhung der Natriuresis, erhöhten cGMP-Werten im Urin und verminderten Plasmaspiegeln des midregionalen pro-atrialen natriuretischen Peptids (MR-proANP) und des amino-terminalen Prohormon B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP). In einer 21-tägigen Studie an Herzinsuffizienzpatienten mit verminderter Ejektionsfraktion führte Entresto im Vergleich zu den Ausgangswerten (Baseline) zu einer signifikanten Erhöhung von ANP und cGMP im Urin sowie cGMP im Plasma und zu einer Abnahme von NT-proBNP, Aldosteron und Endothelin-1 im Plasma. Auch eine Blockade des AT1-Rezeptors wurde durch erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und Plasma-Renin-Konzentrationen nachgewiesen. In der Studie PARADIGM-HF führte Entresto im Vergleich zu Enalapril zu einer Abnahme von NT-proBNP im Plasma und zu einer Erhöhung von BNP im Plasma und cGMP im Urin. BNP ist bei Patienten, die mit Entresto behandelt werden, kein geeigneter Biomarker für Herzinsuffizienz, da BNP ein Nepriylisinsubstrat ist (siehe Abschnitt 4.4). NT-proBNP ist kein Nepriylisinsubstrat und daher ein besser geeigneter Biomarker.

In einer umfassenden klinischen QTc-Studie an gesunden männlichen Probanden hatten Einzeldosen von Entresto 194 mg Sacubitril/206 mg Valsartan und 583 mg Sacubitril/617 mg Valsartan keine Auswirkung auf die kardiale Repolarisation.

Nepriylisin ist eines von mehreren Enzymen, die an der Clearance von Amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) aus dem Gehirn und Liquor beteiligt sind. Die Anwendung von Entresto 194 mg Sacubitril/206 mg Valsartan einmal täglich über zwei Wochen bei gesunden Probanden ging im Vergleich zu Placebo mit einer Erhöhung von  $A\beta$ 1-38 im Liquor einher; die Liquorkonzentrationen von  $A\beta$ 1-40 und 1-42 blieben unverändert. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einigen Publikationen werden die 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg und 97 mg/103 mg Stärken jeweils als 50, 100 und 200 mg bezeichnet.

#### *PARADIGM-HF*

Bei PARADIGM-HF handelte es sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit 8.442 Patienten zum Vergleich von Entresto und Enalapril, die beide erwachsenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF]  $\leq 40\%$ -später auf  $\leq 35\%$ -abgeändert) zusätzlich zu einer anderen Therapie gegen Herzinsuffizienz gegeben wurden. Der primäre Endpunkt setzte sich aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zusammen. Patienten mit einem SBP  $< 100$  mmHg, schwerer Niereninsuffizienz (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und schwerer Leberinsuffizienz wurden während des Screenings ausgeschlossen und daher nicht prospektiv untersucht.

Vor der Studienteilnahme wurden die Patienten erfolgreich mit Standardtherapeutika, wie ACE-Hemmer/ARB ( $> 99\%$ ), Betablocker (94%), Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (58%) und Diuretika (82%), behandelt. Der Median der Nachbeobachtungszeit betrug 27 Monate, und die Patienten wurden bis zu 4,3 Jahre lang behandelt.

Die Patienten mussten ihre bestehende Therapie mit einem ACE-Hemmer oder ARB absetzen und eine sequenzielle einfachblinde Einlaufphase durchlaufen, in der sie eine Behandlung mit 10 mg Enalapril zweimal täglich erhielten, gefolgt von einer einfach verblindeten Behandlung mit 100 mg Entresto zweimal täglich und einer Dosiserhöhung auf 200 mg Entresto zweimal täglich (siehe Abschnitt 4.8 zu Abbrüchen während dieser Phase). Die Patienten wurden dann für die doppelblinde Studienphase randomisiert, in der sie zweimal täglich entweder 200 mg Entresto oder 10 mg Enalapril erhielten (Entresto [n = 4,209]; Enalapril [n = 4,233]).

Das Durchschnittsalter der untersuchten Population betrug 64 Jahre, und 19% der Patienten waren mindestens 75 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wiesen 70% der Patienten eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II, 24% eine Herzinsuffizienz der Klasse III, und 0,7% der Klasse IV auf. Die durchschnittliche LVEF lag bei 29% und 963 (11,4%) der Patienten hatten eine Baseline-LVEF  $> 35\%$  und  $\leq 40\%$ .

In der Entresto-Gruppe behielten 76% der Patienten die Zieldosis von 200 mg zweimal täglich bis zum Studienende bei (durchschnittliche Tagesdosis von 375 mg). In der Enalapril-Gruppe erhielten bei Studienende noch 75% der Patienten die Zieldosis von 10 mg zweimal täglich (durchschnittliche Tagesdosis von 18,9 mg).

Entresto war Enalapril überlegen durch Reduzierung des Risikos für kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz auf 21,8% im Vergleich zu 26,5% bei mit Enalapril behandelten Patienten. Die absolute Risikoreduktion betrug 4,7% für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, 3,1% für kardiovaskulären Tod alleine und 2,8% für Ersthospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz alleine. Die relative Risikoreduktion betrug 20% im Vergleich zu Enalapril (siehe Tabelle 2). Diese Wirkung wurde frühzeitig beobachtet und hielt über die Dauer der Studie an (siehe Abbildung 1). Beide Komponenten trugen zur Risikoreduktion bei. Bei 45% der kardiovaskulären Todesfälle handelte es sich um einen plötzlichen Herztod. Die Rate plötzlicher Herztode war bei Patienten, die mit Entresto behandelt wurden, im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten um 20% vermindert (HR 0,80,  $p = 0,0082$ ). Für 26% der kardiovaskulären Todesfälle war ein Pumpversagen verantwortlich, welches bei den mit Entresto behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten, die Enalapril erhielten, um 21% vermindert war (HR 0,79,  $p = 0,0338$ ).

Die Risikoreduktion wurde übereinstimmend über die folgenden Subgruppen hinweg beobachtet: Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft, geographische Region, NYHA-Klasse (II/III), Ejektionsfraktion, Nierenfunktion, Diabetes oder Hypertonie in der Anamnese, frühere Therapie gegen Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern.

Im Vergleich zu Enalapril verbesserte Entresto die Überlebensrate mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität von 2,8% (Entresto 17%, Enalapril 19,8%). Die relative Risikoreduktion betrug 16% verglichen mit Enalapril (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2 Behandlungseffekt für den primären kombinierten Endpunkt, seine Komponenten und die Gesamtmortalität über eine durchschnittliche Nachverfolgung von 27 Monaten**

	<b>Entresto n=4187<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Enalapril n=4212<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Hazard Ratio (95%-KI)</b>	<b>Relative Risiko- reduktion</b>	<b>p-Wert***</b>
Primärer kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20%	0,0000002
<b>Einzelkomponenten des primären kombinierten Endpunkts</b>					
Kardiovaskulärer Tod**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20%	0,00004
Ersthospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,00004
<b>Sekundärer Endpunkt</b>					
Gesamtmortalität	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

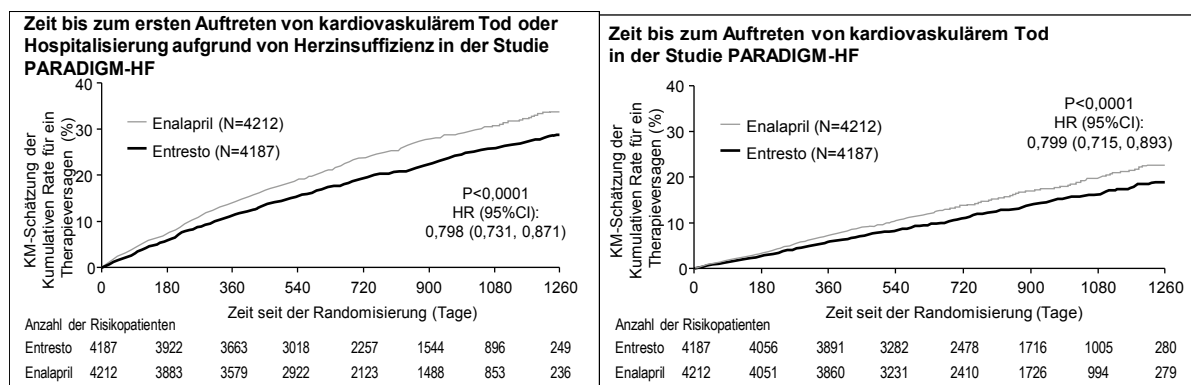
\*Der primäre Endpunkt war definiert als Zeit bis zum ersten Ereignis des kardiovaskulären Todes oder einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.

\*\*Kardiovaskuläre Todesfälle umfassten alle Patienten, die bis zum Stichtag verstarben, unabhängig davon, ob sie zuvor hospitalisiert wurden.

\*\*\*Einseitiger p-Wert

<sup>#</sup>Gesamtgruppe (*Full Analysis Set*)

**Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven für den primären kombinierten Endpunkt und die Komponente kardiovaskulärer Tod**



### TITRATION

Bei TITRATION handelt sich um eine 12-wöchige Sicherheits- und Verträglichkeitsstudie an 538 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV) und systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$ ), die zuvor noch keine ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie erhalten hatten oder vor Studienaufnahme unterschiedliche Dosen von ACE-Hemmern oder ARB erhalten hatten. Die Patienten erhielten eine Anfangsdosis von 50 mg Entresto zweimal täglich und die Dosis wurde im Rahmen eines 3- oder 6-wöchigen Behandlungsschemas auf 100 mg zweimal täglich und schließlich bis zur Zieldosis von 200 mg zweimal täglich erhöht.

Erfolgte die schrittweise Dosiserhöhung über 6 Wochen, konnten mehr Patienten, die zuvor noch nicht mit einem ACE-Hemmer oder ARB behandelt worden waren oder eine niedrigdosierte Therapie erhielten ( $< 10$  mg Enalapril/Tag entsprechend), die Zieldosis von 200 mg Entresto erreichen und beibehalten (84,8%) als bei einer Dosiserhöhung über 3 Wochen (73,6%). Insgesamt erreichten 76% der Patienten die Zieldosis von 200 mg Entresto zweimal täglich und behielten diese ohne Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion über 12 Wochen bei.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Herzinsuffizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Valsartan, das in Entresto enthalten ist, ist leichter bioverfügbar als das Valsartan in anderen auf dem Markt erhältlichen Tablettenformulierungen; 26 mg, 51 mg bzw. 103 mg Valsartan in Entresto entsprechen jeweils 40 mg, 80 mg bzw. 160 mg Valsartan in anderen auf dem Markt erhältlichen Tablettenformulierungen.

### Resorption

Nach oraler Gabe dissoziiert Entresto in Valsartan und das Prodrug Sacubitril. Sacubitril wird weiter zu dem aktiven Metaboliten LBQ657 metabolisiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden für Sacubitril nach 2 Stunden, für LBQ657 nach 1 Stunde und für Valsartan nach 2 Stunden erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Sacubitril und Valsartan beträgt schätzungsweise mehr als 60% bzw. 23%.

Nach zweimal täglicher Gabe von Entresto werden innerhalb von drei Tagen die Steady-State-Konzentrationen von Sacubitril, LBQ657 und Valsartan erreicht. Im Steady State kommt es zu keiner bedeutsamen Akkumulation von Sacubitril und Valsartan, hingegen zu einer 1,6-fachen Akkumulation von LBQ657. Die Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln hat keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die systemischen Expositionen gegenüber Sacubitril, LBQ657 und Valsartan. Entresto kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### Verteilung

Sacubitril, LBQ657 und Valsartan sind stark an Plasmaproteine gebunden (94-97%). Ausgehend von einem Vergleich der Expositionen von Plasma und Liquor überquert LBQ657 in begrenztem Maße die Blut-Hirn-Schranke (0,28%). Das durchschnittliche apparente Verteilungsvolumen von Valsartan und Sacubitril beträgt 75 bzw. 103 Liter.

### Biotransformation

Sacubitril wird schnell durch die Carboxylesterasen 1b und 1c zu LBQ657 umgewandelt; LBQ657 wird nur in einem unbedeutsamen Ausmaß weiter metabolisiert. Valsartan wird minimal metabolisiert, da nur etwa 20% der Dosis in Form von Metaboliten wiedergefunden werden. Im Plasma wurde ein Hydroxylmetabolit von Valsartan in geringen Konzentrationen (<10%) nachgewiesen.

Da Sacubitril und Valsartan nur minimal über CYP450-Enzyme metabolisiert werden, hat eine gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die CYP450-Enzyme beeinflussen, voraussichtlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik.

### Elimination

Nach oraler Gabe werden 52-68% von Sacubitril (primär als LBQ657) und annähernd 13% von Valsartan und seinen Metaboliten über den Urin ausgeschieden; über die Fäzes werden 37-48% von Sacubitril (primär als LBQ657) und 86% von Valsartan und seinen Metaboliten ausgeschieden.

Sacubitril, LBQ657 und Valsartan werden aus dem Plasma mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit ( $T_{1/2}$ ) von ca. 1,43 Stunden, 11,48 Stunden bzw. 9,90 Stunden entfernt.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Sacubitril, LBQ657 und Valsartan ist im untersuchten Dosisbereich von Entresto von 24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan bis 97 mg Sacubitril/103 mg Valsartan annähernd linear.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Im Vergleich zu jüngeren Menschen ist die Exposition gegenüber LBQ657 und Valsartan bei Patienten über 65 Jahren um 42% bzw. 30% erhöht.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Für LBQ657 wurde bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz eine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition beobachtet. Die Exposition von LBQ657 bei Patienten mit mittelschwerer ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) und schwerer Niereninsuffizienz ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) war 1,4-fach und 2,2-fach höher als bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), der größten eingeschlossenen Patientengruppe in PARADIGM-HF. Die Valsartan-Exposition bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz war mit der bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz vergleichbar. An dialysepflichtigen Patienten wurden keine Studien durchgeführt. LBQ657 und Valsartan sind jedoch stark an Plasmaproteine gebunden und eine wirksame Entfernung durch Dialyse ist daher unwahrscheinlich.



### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nahmen im Vergleich zu gesunden Probanden die Expositionen gegenüber Sacubitril um das 1,5- und 3,4-Fache, gegenüber LBQ657 um das 1,5- und 1,9-Fache und gegenüber Valsartan um das 1,2- und 2,1-Fache zu. Jedoch erhöhten sich bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung die Expositionen an freier Konzentration von LBQ657 jeweils um das 1,47- und 3,08-Fache sowie die Expositionen an freier Konzentration von Valsartan jeweils um das 1,09- und 2,2-Fache im Vergleich zu gesunden Probanden. Entresto wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase untersucht (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

### *Einfluss des Geschlechts*

Die Pharmakokinetik von Entresto (Sacubitril, LBQ657 und Valsartan) ist bei männlichen und weiblichen Patienten ähnlich.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien (inklusive Studien mit Sacubitril- und Valsartan-Komponenten und/oder Entresto) zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

### Fertilität, Reproduktion und Entwicklung

Die Behandlung mit Entresto während der Organogenese führte zu einer Erhöhung der embryofötalen Letalität bei Ratten in Dosierungen von  $\geq 49$  mg Sacubitril/51 mg Valsartan/kg/Tag ( $\leq 0,72$ -Faches der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen auf Grundlage der AUC) und bei Kaninchen in Dosierungen von  $\geq 4,9$  mg Sacubitril/5,1 mg Valsartan/kg/Tag (2-Faches bzw. 0,03-Faches der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen auf Grundlage der AUC von Valsartan bzw. LBQ657). Es gilt als teratogen aufgrund einer geringen Inzidenz von fötalem Hydrocephalus im Zusammenhang mit für das Muttertier toxischen Dosen, was bei Kaninchen nach Entresto-Dosen von  $\geq 4,9$  mg Sacubitril/5,1 mg Valsartan/kg/Tag beobachtet wurde. Bei Kaninchenföten wurden nach mütterlicher nicht toxischer Dosis (1,46 mg Sacubitril/1,54 mg Valsartan/kg/Tag) kardiovaskuläre Abnormalitäten (hauptsächlich Kardiomegalie) beobachtet. Eine leichte Erhöhung der Häufigkeit zweier fötaler Skelettveränderungen (deformierte Sternebrae, bipartite Ossifikation von Sternebrae) wurde bei Kaninchen nach einer Entresto-Dosis von 4,9 mg Sacubitril/5,1 mg Valsartan/kg/Tag beobachtet. Die schädlichen Auswirkungen von Entresto auf den Embryo/Fötus werden der antagonistischen Wirkung am Angiotensin-Rezeptor zugeschrieben (siehe Abschnitt 4.6).

Die Behandlung mit Sacubitril während der Organogenese führte zu embryofötaler Letalität und embryofötaler Toxizität (erniedrigtes fötales Körpergewicht und skelettale Missbildungen) bei Kaninchen bei Dosen, die mit mütterlicher Toxizität verbunden waren (500 mg/kg/Tag; 5,7-fach MRHD basierend auf LBQ657 AUC). Eine leichte, generelle Verzögerung der Ossifikation wurde bei Dosen von  $> 50$  mg/kg/Tag beobachtet. Dieser Befund wird nicht als nachteilig betrachtet. Es konnte kein Nachweis embryofötaler Toxizität oder Teratogenität bei mit Sacubitril behandelten Ratten beobachtet werden. Das embryofötale no-observed adverse effect level (NOAEL) für Sacubitril lag bei mindestens 750 mg/kg/Tag bei Ratten und 200 mg/kg/Tag bei Kaninchen (2,2-fach MRHD basierend auf LBQ657 AUC).

Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten mit Sacubitril in hohen Dosen von bis zu 750 mg/kg/Tag (2,2-Faches der maximal beim Menschen empfohlenen Dosis auf Grundlage der AUC) und Valsartan in Dosen von bis zu 600 mg/kg/Tag (0,86-Faches der maximal beim Menschen empfohlenen Dosis auf Grundlage der AUC) deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Entresto während der Organogenese, Trächtigkeit und Laktation Auswirkungen auf die Entwicklung und das Überleben der Jungtiere hat.

## Weitere präklinische Ergebnisse

### *Entresto*

Die Auswirkungen von Entresto auf die Amyloid- $\beta$ -Konzentrationen im Liquor und Hirngewebe wurden an jungen (2-4 Jahre alten) Cynomolgus-Affen untersucht, die zwei Wochen lang mit Entresto (24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan/kg/Tag) behandelt wurden. In dieser Studie bei Cynomolgus-Affen war die Clearance von A $\beta$  aus dem Liquor reduziert, was zu einer Erhöhung der Liquorkonzentrationen von A $\beta$ 1-40, 1-42 und 1-38 führte; für die A $\beta$ -Werte im Gehirn wurde kein entsprechender Anstieg festgestellt. In einer zweiwöchigen Studie an gesunden Probanden wurde keine Erhöhung der Liquorkonzentration von A $\beta$ 1-40 und 1-42 beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Darüber hinaus wurde in einer toxikologischen Studie an Cynomolgus-Affen, die 39 Wochen lang mit Entresto in einer Dosierung von 146 mg Sacubitril/154 mg Valsartan/kg/Tag behandelt wurden, kein Nachweis für die Anwesenheit von Amyloid-Plaques im Gehirn festgestellt. Der Amyloidgehalt wurde allerdings in dieser Studie nicht quantitativ gemessen.

### *Sacubitril*

Bei jugendlichen Ratten, die mit Sacubitril behandelt wurden (postnatal Tag 7 bis 70), wurde eine Reduzierung der altersspezifischen Entwicklung der Knochenmasse und Knochenverlängerung beobachtet. Eine Studie bei erwachsenen Ratten zeigte nur einen minimalen vorübergehend hemmenden Effekt auf die mineralische Knochendichte, aber auf keinen der anderen Parameter, die für das Knochenwachstum relevant sind, was keinen relevanten Effekt von Sacubitril auf Knochen bei erwachsenen Patientenpopulationen unter normalen Bedingungen nahelegt. Trotzdem kann eine leichte, vorübergehende Beeinflussung auf die frühe Phase einer Frakturheilung bei Erwachsenen nicht ausgeschlossen werden.

### *Valsartan*

Bei jugendlichen Ratten, die mit Valsartan behandelt wurden (postnatal Tag 7 bis 70), riefen so geringe Dosen wie 1 mg/kg/Tag persistierende irreversible Nierenveränderungen hervor, bestehend aus tubulärer Nephropathie (manchmal begleitet von tubulärer epithelischer Nekrose) und Beckenerweiterung. Diese Nierenveränderungen zeigen einen zu erwartenden gesteigerten pharmakologischen Effekt von ACE-Hemmern und ARBs; solche Effekte werden beobachtet, wenn Ratten während der ersten 13 Lebenstage behandelt werden. Diese Zeit entspricht einer 36-wöchigen Schwangerschaft beim Menschen, die sich beim Menschen mitunter auf bis zu 44 Wochen nach Empfängnis erstrecken kann.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Niedrig substituierte Hyprolose  
Crospovidon (Typ A)  
Magnesiumstearat  
Talkum  
Hochdisperses Siliciumdioxid

## Filmüberzug

### Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten

Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa·s)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (4000)  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

### Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten

Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa·s)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 4000  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

### Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten

Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa·s)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 4000  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen. Eine Blisterpackung enthält 14 Filmtabletten.

### Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten

Packungsgrößen: 28 Filmtabletten.

### Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten

Packungsgrößen: 28 oder 56 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 168 (3 x 56) Filmtabletten.

### Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten

Packungsgrößen: 28 oder 56 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 168 (3 x 56) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten  
EU/1/15/1058/001

Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten  
EU/1/15/1058/002-004

Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten  
EU/1/15/1058/005-007

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERER UMKARTON DER EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten  
Sacubitril/Valsartan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 24 mg/26 mg Tablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1058/001

28 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Entresto 24 mg/26 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Entresto 24 mg/26 mg Tabletten  
Sacubitril/Valsartan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERER UMKARTON DER EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten  
Sacubitril/Valsartan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 49 mg/51 mg Tablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten

56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1058/002	28 Filmtabletten
EU/1/15/1058/003	56 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Entresto 49 mg/51 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten  
Sacubitril/Valsartan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 49 mg/51 mg Tablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

Bündelpackung: 168 (3 Packungen à 56) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1058/004      168 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Entresto 49 mg/51 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**MITTLERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten  
Sacubitril/Valsartan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 49 mg/51 mg Tablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

56 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1058/004      168 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Entresto 49 mg/51 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Entresto 49 mg/51 mg Tabletten  
Sacubitril/Valsartan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERER UMKARTON DER EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten  
Sacubitril/Valsartan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 97 mg/103 mg Tablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten

56 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1058/005	28 Filmtabletten
EU/1/15/1058/006	56 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Entresto 97 mg/103 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten  
Sacubitril/Valsartan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 97 mg/103 mg Tablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

Bündelpackung: 168 (3 Packungen à 56) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1058/007      168 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Entresto 97 mg/103 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**MITTLERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten  
Sacubitril/Valsartan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 97 mg/103 mg Tablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

56 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1058/007      168 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Entresto 97 mg/103 mg



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Entresto 97 mg/103 mg Tabletten  
Sacubitril/Valsartan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten**  
**Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten**  
**Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten**  
Sacubitril/Valsartan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Entresto und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Entresto beachten?
3. Wie ist Entresto einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Entresto aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Entresto und wofür wird es angewendet?

Entresto gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren bezeichnet werden. Es zerfällt in die beiden Wirkstoffe Sacubitril und Valsartan.

Entresto wird angewendet zur Behandlung einer Art von chronischer Herzschwäche bei Erwachsenen.

Zu dieser Art von Herzschwäche kommt es, wenn das Herz schwach ist und nicht genug Blut zu den Lungen und in den restlichen Körper pumpen kann. Die häufigsten Symptome von Herzinsuffizienz sind Atemnot, Erschöpfung, Müdigkeit und geschwollene Knöchel.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Entresto beachten?**

### **Entresto darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Sacubitril, Valsartan oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie denken, dass Sie gegen einen der Bestandteile dieses Arzneimittels allergisch sein könnten, sprechen Sie vor der Einnahme von Entresto mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie eine andere Art von Arzneimittel, einen sogenannten ACE-Hemmer, einnehmen (z. B. Enalapril, Lisinopril oder Ramipril). ACE-Hemmer werden zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz angewendet. Wenn Sie bisher einen ACE-Hemmer eingenommen haben, dürfen Sie erst 36 Stunden nach der letzten Dosis mit der Einnahme von Entresto beginnen (siehe „Einnahme von Entresto zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie oder ein Mitglied Ihrer Familie als Reaktion nach Einnahme eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) (z. B. Valsartan, Telmisartan oder Irbesartan) schon einmal ein sogenanntes Angioödem (Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Rachen, Atembeschwerden) entwickelt haben.
- wenn Sie Diabetes oder eine Nierenfunktionsstörung haben und Sie mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden (siehe „Einnahme von Entresto zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind (es ist besser, die Einnahme dieses Arzneimittels auch in der frühen Schwangerschaft zu vermeiden, siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“).

**Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Entresto nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Entresto einnehmen,

- wenn Sie mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) oder Aliskiren behandelt werden (siehe „Entresto darf nicht eingenommen werden“).
- wenn Sie schon einmal ein Angioödem entwickelt haben (siehe „Entresto darf nicht eingenommen werden“ und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- wenn Sie niedrigen Blutdruck haben oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen (z. B. ein Diuretikum) oder an Erbrechen oder Durchfall leiden, besonders wenn Sie 65 Jahre oder älter sind oder eine Nierenerkrankung und einen niedrigen Blutdruck haben.
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie an einer Dehydrierung leiden.
- wenn Ihre Nierenarterie sich verengt hat.
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben.

Es kann sein, dass Ihr Arzt den Kaliumwert in Ihrem Blut während der Behandlung mit Entresto in regelmäßigen Abständen überprüft.

**Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie vor der Einnahme von Entresto Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.**

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern (unter 18 Jahren) angewendet werden, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von Entresto zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Möglicherweise ist es notwendig, die Dosis zu ändern, andere Vorsichtsmaßnahmen zu treffen oder sogar eines der Arzneimittel abzusetzen. Dies gilt insbesondere für folgende Arzneimittel:

- ACE-Hemmer. Nehmen Sie Entresto nicht zusammen mit ACE-Hemmern ein. Wenn Sie bisher einen ACE-Hemmer eingenommen haben, dürfen Sie erst 36 Stunden nach der letzten Dosis des ACE-Hemmers mit der Einnahme von Entresto beginnen (siehe „Entresto darf nicht eingenommen werden“). Sollten Sie die Einnahme von Entresto beenden, warten Sie nach der letzten Entresto-Dosis 36 Stunden, bevor Sie einen ACE-Hemmer einnehmen.
- andere Arzneimittel zur Behandlung von Herzinsuffizienz oder zur Blutdrucksenkung, z. B. Angiotensin-Rezeptor-Blocker oder Aliskiren (siehe „Entresto darf nicht eingenommen werden“).
- einige als Statine bezeichnete Arzneimittel, die zur Senkung hoher Cholesterinwerte angewendet werden (z. B. Atorvastatin).
- Sildenafil, ein Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen oder Lungenhochdruck.
- Arzneimittel, die die Kaliummenge im Blut erhöhen. Dazu zählen Kaliumergänzungsmittel, kaliumhaltige Salzersatzstoffe, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.
- Schmerzmittel vom Typ nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) oder selektive Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt zu Beginn oder bei Anpassung der Behandlung möglicherweise Ihre Nierenfunktion überprüfen wollen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- Lithium, ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter psychiatrischer Krankheiten.
- Furosemid, ein Arzneimittel, das zur Gruppe der Diuretika gehört, welche zur Erhöhung der Urinmenge, die Sie produzieren, eingesetzt werden.
- Nitroglycerin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Angina pectoris.
- einige Arten von Antibiotika (Rifamycin-Gruppe), Ciclosporin (zur Vorbeugung einer Abstoßung von Organtransplantaten) oder antivirale Mittel wie Ritonavir (zur Behandlung von HIV/AIDS).
- Metformin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes.

**Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie vor der Einnahme von Entresto Ihren Arzt oder Apotheker.**

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie denken, dass Sie schwanger sind (oder vorhaben, schwanger zu werden). Im Normalfall wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, die Einnahme dieses Arzneimittels zu beenden, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und Ihnen empfehlen ein anderes Arzneimittel anstelle von Entresto einzunehmen. Dieses Arzneimittel wird in der frühen Schwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie bereits länger als 3 Monate schwanger sind, da es schwerwiegende Schäden bei Ihrem Kind verursachen kann, wenn es nach dem dritten Schwangerschaftsmonat angewendet wird.

#### Stillzeit

Entresto wird bei stillenden Frauen nicht empfohlen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder demnächst mit dem Stillen beginnen werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bevor Sie Fahrzeuge führen, Werkzeuge oder Maschinen benutzen oder andere Aktivitäten ausführen, die Konzentration erfordern, stellen Sie sicher, dass Sie wissen in welcher Weise Entresto Sie beeinträchtigt. Sollten Sie sich während der Einnahme dieses Arzneimittels schwindlig oder sehr müde fühlen, dürfen Sie weder Fahrzeuge führen, Fahrrad fahren noch Werkzeuge oder Maschinen benutzen.

### **3. Wie ist Entresto einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Üblicherweise beginnen Sie mit der Einnahme von 24 mg/26 mg oder 49 mg/51 mg zweimal täglich (eine Tablette morgens und eine Tablette abends). Ihr Arzt legt die genaue Anfangsdosis anhand Ihrer zuvor eingenommenen Arzneimittel fest. Je nach Ansprechen auf die Behandlung wird Ihr Arzt dann die Dosis anpassen, bis die beste Dosis für Sie gefunden wurde.

Die üblicherweise empfohlene Zieldosis beträgt 97 mg/103 mg zweimal täglich (eine Tablette morgens und eine Tablette abends).

Patienten, die Entresto einnehmen, können niedrigen Blutdruck (Schwindelgefühl, Benommenheit), einen hohen Gehalt an Kalium im Blut (was durch einen Bluttest bei Ihrem Arzt festgestellt werden würde) oder eine verminderte Nierenfunktion entwickeln. Wenn dies passiert, kann Ihr Arzt die Dosis eines der anderen Arzneimittel, die Sie einnehmen, reduzieren, Ihre Entresto-Dosis vorübergehend reduzieren oder Ihre Behandlung mit Entresto vollständig stoppen.

Schlucken Sie die Tabletten zusammen mit einem Glas Wasser. Sie können Entresto unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Entresto eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie versehentlich zu viele Entresto-Tabletten eingenommen haben oder eine andere Person Ihre Tabletten eingenommen hat. Sollten starkes Schwindelgefühl und/oder Ohnmacht auftreten, informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt und legen Sie sich hin.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Entresto vergessen haben**

Es empfiehlt sich, Ihr Arzneimittel jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen. Wenn Sie jedoch die Einnahme einer Dosis vergessen haben, sollten Sie einfach die nächste Tablette zum planmäßigen Zeitpunkt einnehmen. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Entresto abbrechen**

Ein Absetzen der Behandlung mit Entresto kann dazu führen, dass sich Ihre Erkrankung verschlechtert. Beenden Sie nicht die Einnahme Ihres Arzneimittels, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie dazu aufgefordert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Einige Symptome können schwerwiegend sein.**

- Brechen Sie die Einnahme von Entresto ab und begeben Sie sich umgehend in medizinische Behandlung, wenn Sie eine Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Rachen, die zu Atem- oder Schluckbeschwerden führen kann, bemerken. Dies können Anzeichen von Angioödemem sein (einer gelegentlich auftretenden Nebenwirkung, die 1 von 100 Behandelten betreffen kann).

### **Andere mögliche Nebenwirkungen:**

Wenn eine der unten aufgeführten Nebenwirkungen stärker wird, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- niedriger Blutdruck (Schwindelgefühl, Benommenheit)
- hoher Kaliumspiegel im Blut (bei Blutuntersuchung nachgewiesen)
- verminderte Nierenfunktion (Nierenfunktionsstörung)

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Husten
- Schwindelgefühl
- Durchfall
- niedriger Spiegel roter Blutkörperchen (bei Blutuntersuchung nachgewiesen)
- Müdigkeit
- (akutes) Nierenversagen (schwere Nierenerkrankung)
- niedriger Kaliumspiegel im Blut (bei Blutuntersuchung nachgewiesen)
- Kopfschmerzen
- Ohnmacht
- Schwäche
- Übelkeit
- niedriger Blutdruck (Schwindelgefühl, Benommenheit) beim Wechsel von sitzender oder liegender in stehende Position
- Gastritis (Magenschmerzen, Übelkeit)
- Drehschwindel
- niedriger Blutzuckerspiegel (bei Blutuntersuchung nachgewiesen)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- allergische Reaktion mit Ausschlag und Juckreiz
- Schwindelgefühl beim Wechsel von sitzender in stehende Position

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Entresto aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Verwenden Sie keine Packung von Entresto, die Beschädigungen oder Anzeichen von Manipulation aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Entresto enthält

- Die Wirkstoffe sind: Sacubitril und Valsartan.
  - Jede 24 mg/26 mg-Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).
  - Jede 49 mg/51 mg-Filmtablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).
  - Jede 97 mg/103 mg-Filmtablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2.5 H<sub>2</sub>O).
- Die sonstigen Bestandteile im Tablettenkern sind: mikrokristalline Cellulose, niedrig substituierte Hypromellose, Crospovidon, Magnesiumstearat, Talkum und hochdisperses Siliciumdioxid.
- Der Überzug der 24 mg/26 mg- und der 97 mg/103 mg-Tabletten enthält Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172).
- Der Überzug der 49 mg/51 mg-Tabletten enthält Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

### Wie Entresto aussieht und Inhalt der Packung

Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten sind violett-weiße, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen Seite und „LZ“ auf der anderen Seite. Ungefähre Tablettenabmessungen 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten sind blassgelbe, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen Seite und „L1“ auf der anderen Seite. Ungefähre Tablettenabmessungen 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten sind hellrosa, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen Seite und „L11“ auf der anderen Seite. Ungefähre Tablettenabmessungen 15,1 mm x 6,0 mm.

Die Tabletten werden in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterverpackungen mit 28 Tabletten (24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg und 97 mg/103 mg) oder 56 Tabletten (49 mg/51 mg und 97 mg/103 mg) sowie in Bündelpackungen mit 168 Tabletten (3 Packungen zu je 56 Tabletten) (49 mg/51 mg und 97 mg/103 mg) bereitgestellt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland



Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
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

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.