▼ 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.

Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan- Dinatrium (1:1) 2.5 H_2O).

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] ≤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 Dosistitration (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 ≥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^2) 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^2) in Betracht gezogen werden. Da nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) 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 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 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 ≥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 ≥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^2) 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 Begleitarzneimittel, 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 Angioödemen, 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 Angioödemen 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 Angioödemen 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^2) 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 ha-

ben. 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 (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥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

Systemorganklasse	***Bevorzugte Bezeichnung***	***Häufigkeitskategorie***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie*	Sehr häufig
	Hypokaliämie	Häufig
	Hypoglykämie	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
	Synkope	Häufig
	Posturaler Schwindel	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypotonie*	Sehr häufig
	Orthostatische Hypotonie	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Gastritis	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Gelegentlich
	Hautausschlag	Gelegentlich
	Angioödem*	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörung*	Sehr häufig
	Nierenversagen (Nierenversagen, akutes Nierenversagen)	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	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 Angioödemen 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 Patienen, 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-Neprilysin-Inhibitor, dessen Wirkmechanismus auf einer gleichzeitigen Hemmung von Neprilysin (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 Neprilysin 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, Natriurese 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 Neprilysin-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 Natriurese, erhöhten cGMP-Werten im Urin und verminderten Plasmaspiegeln des midregionalen pro-atrialen natriuretischen Peptids (MR-proANP) und des aminoterminalen 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 Neprilysinsubstrat ist (siehe Abschnit 4.4). NT-proBNP ist kein Neprilysinsubstrat 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.

Neprilysin ist eines von mehreren Enzymen, die an der Clearance von Amyloid-β (Aβ) 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 Aβ1-38 im Liquor einher; die Liquorkonzentrationen von Aβ1-40 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] ≤40%-später auf ≤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^2) 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 ≤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

	Entresto n=4187# n (%)	***Enalapril n=4212# n (%)***	***Hazard Ratio (95%-KI)***	***Relative Risikoreduktion***	***p-Wert****
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
Einzelkomponenten des primären kombinierten Endpunkts					
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
Sekundärer Endpunkt					
Gesamtmortalität	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

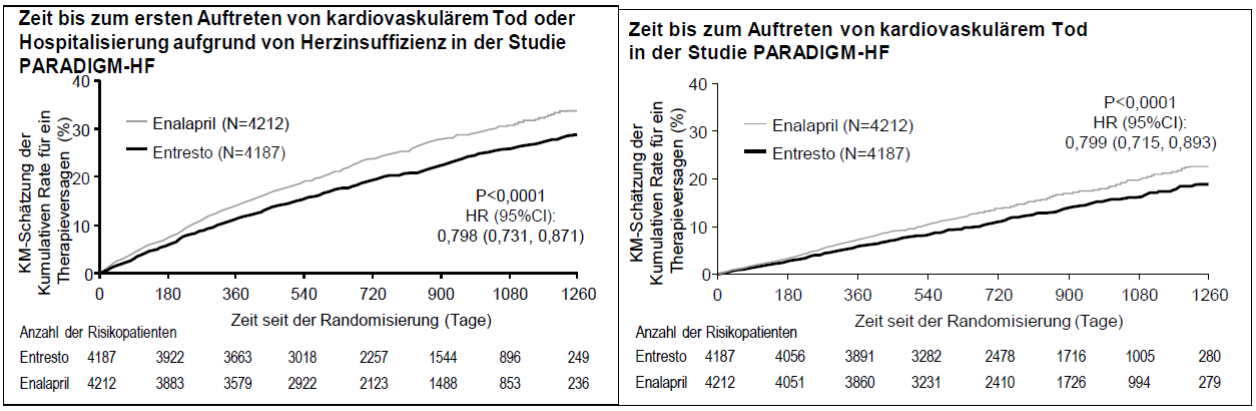
* Der primäre Endpunkt war definiert als Zeit bis zum ersten Ereignis des kardiovaskulären Todes oder einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.

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

*** Einseitiger p-Wert

♯ 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 ≤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 ($T_{½}$) 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 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) und schwerer Niereninsuffizienz (15 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) war 1,4-fach und 2,2-fach höher als bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (60 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <90 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 ≥49 mg Sacubitril/51 mg Valsartan/kg/Tag (≤0,72-Faches der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen auf Grundlage der AUC) und bei Kaninchen in Dosierungen von ≥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 ≥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 antagonisieren-

den 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-β-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 Aβ aus dem Liquor reduziert, was zu einer Erhöhung der Liquorkonzentrationen von Aβ1-40, 1-42 und 1-38 führte; für die Aβ-Werte im Gehirn wurde kein entsprechender Anstieg festgestellt. In einer zweiwöchigen Studie an gesunden Probanden wurde keine Erhöhung der Liquorkonzentration von Aβ1-40 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_2O (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

EU/1/15/1058/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.