

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Neparvis 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 H₂O).

Neparvis 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 H₂O).

Neparvis 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 H₂O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Neparvis 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.

Neparvis 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.

Neparvis 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

Herzinsuffizienz bei Erwachsenen

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

Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Neparvis wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Allgemeine Hinweise

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

Das in Neparvis 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.

Herzinsuffizienz bei Erwachsenen

Die empfohlene Anfangsdosis von Neparvis 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 bis 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 Neparvis empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In der PARADIGM-HF-Studie wurde Neparvis in Verbindung mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien anstelle eines ACE-Hemmers oder eines anderen ARBs 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 bis 4 Wochen) empfohlen (siehe „Titration“ in Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit einem Kaliumspiegel $>5,4$ mmol/l im Serum oder mit einem 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.

Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Tabelle 1 zeigt die empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten. Die empfohlene Dosierung sollte zweimal täglich oral eingenommen werden. Die Dosis sollte alle 2 bis 4 Wochen bis zur Zieldosis erhöht werden, so wie es von den Patienten vertragen wird.

Neparvis Filmtabletten sind nicht für Kinder mit einem Gewicht unter 40 kg geeignet. Für diese Patienten ist Neparvis Granulat verfügbar.

Tabelle 1 Empfohlene Dosistitration

Gewicht des Patienten	Zweimal täglich zu verabreichen			
	Halbe Anfangsdosis*	Anfangsdosis	Zwischendosis	Zieldosis
Pädiatrische Patienten unter 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pädiatrische Patienten von mindestens 40 kg, unter 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pädiatrische Patienten von mindestens 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Die Hälfte der Anfangsdosis wird empfohlen für Patienten, die keinen ACE-Hemmer oder ARB eingenommen oder niedrige Dosierungen dieser Arzneimittel angewendet haben, Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) und Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (siehe spezielle Patientengruppen).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg und 3,1 mg/kg bezieht sich jeweils auf die Gesamtmenge von Sacubitril und Valsartan und ist als Granulat zu verabreichen.

Für Patienten, die derzeit keinen ACE-Hemmer oder ARB einnehmen oder niedrige Dosierungen dieser Arzneimittel anwenden, wird die Hälfte der Anfangsdosis empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,8 mg/kg zweimal täglich empfohlen (anzuwenden als Granulat). Nach Behandlungsbeginn sollte die Dosis entsprechend der empfohlenen Dosistitration in Tabelle 1 auf die Standard-Anfangsdosis erhöht und alle 3 bis 4 Wochen angepasst werden.

Zum Beispiel sollte ein pädiatrischer Patient mit einem Gewicht von 25 kg, der zuvor keinen ACE-Hemmer eingenommen hat, mit der Hälfte der Standard-Anfangsdosis beginnen, die 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) zweimal täglich entspricht, verabreicht als Granulat. Nach Runden auf die nächstliegende Anzahl an vollen Kapseln entspricht dies 2 Kapseln zu 6 mg/6 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich.

Die Behandlung sollte nicht begonnen werden bei Patienten mit einem Kaliumspiegel im Serum >5,3 mmol/l oder einem SBP < der 5. Perzentile für das Alter des Patienten. Falls bei Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (SBP < der 5. Perzentile für das Alter des Patienten, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung) wird eine Anpassung der Begleitmedikation, eine vorübergehende schrittweise Dosisreduktion oder das Beenden der Neparvis-Therapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Personen

Die Dosis sollte an die Nierenfunktion älterer Patienten angepasst sein.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Hälfte der Anfangsdosis kann bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) in Betracht gezogen werden. Da nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) vorliegen (siehe Abschnitt 5.1), sollte Neparvis mit Vorsicht angewendet werden und es wird die Hälfte der Anfangsdosis empfohlen. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,8 mg/kg zweimal täglich empfohlen (anzuwenden als Granulat). Nach Behandlungsbeginn sollte die Dosis entsprechend der empfohlenen Dosistitration alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden.

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von Neparvis wird nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Wird Neparvis 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 Aspartat-Aminotransferase (AST)-/Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes vor. Neparvis sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden und es wird die Hälfte der Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,8 mg/kg zweimal täglich empfohlen (anzuwenden als Granulat). Nach Behandlungsbeginn sollte die Dosis entsprechend der empfohlenen Dosistitration alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C) ist Neparvis kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Neparvis bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Neparvis kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten müssen mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Es wird nicht empfohlen, die Tabletten zu zerteilen oder zu zerkleinern.

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). Neparvis 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 m²) (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 Sacubitril/Valsartan mit einem ACE-Hemmer kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die ACE-Hemmer-Therapie frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).
- Die Kombination von Sacubitril/Valsartan 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 m²) ist die Kombination von Sacubitril/Valsartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
- Neparvis enthält Valsartan und sollte deshalb nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Arzneimittel gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Hypotonie

Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, solange bei erwachsenen Patienten der SBP nicht ≥ 100 mmHg ist oder wenn der SBP nicht \geq der 5. Perzentile für das Alter des pädiatrischen Patienten ist. Patienten mit einem SBP unter diesen Werten wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien wurde bei erwachsenen Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Bei Auftreten einer Hypotonie wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan sollte ein Natrium- und/oder Volumenmangel behoben werden; solche Korrekturmaßnahmen müssen jedoch sorgfältig gegen das Risiko einer Volumenüberladung abgewogen werden.

Nierenfunktionsstörung

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 m²) 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 Sacubitril/Valsartan wird nicht empfohlen.

Verschlechterung der Nierenfunktion

Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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 bei erwachsenen Patienten $>5,4$ mmol/l und bei pädiatrischen Patienten $>5,3$ mmol/l ist. Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, wurde über Angioödeme berichtet. Bei Auftreten eines Angioödems muss Sacubitril/Valsartan 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, Sacubitril/Valsartan bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Sacubitril/Valsartan 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

Sacubitril/Valsartan 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 New York Heart Association (NYHA)-Klassifizierung IV

Zu Beginn der Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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). Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C) (siehe Abschnitt 4.3).

Psychiatrische Störungen

Psychiatrische Ereignisse wie Halluzinationen, Paranoia und Schlafstörungen, im Zusammenhang mit psychotischen Ereignissen, wurden mit der Anwendung von Sacubitril/Valsartan in Verbindung gebracht. Wenn ein Patient solche Ereignisse wahrnimmt, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan erwogen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 97 mg/103 mg Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die eine Kontraindikation zur Folge haben

ACE-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan und ACE-Hemmern ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von Nephrylin (NEP) und ACE das Risiko für ein Angioödem erhöhen kann. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Aliskiren

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) ist die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan und Aliskiren-haltigen Arzneimitteln kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Kombination von Sacubitril/Valsartan mit direkten Renininhibitoren wie Aliskiren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan mit Aliskiren ist möglicherweise mit einem höheren Auftreten von Nebenwirkungen 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

Sacubitril/Valsartan enthält Valsartan und sollte deswegen nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Arzneimittel 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. Neparvis kann daher die systemische Exposition gegenüber Substraten von OATP1B1 und OATP1B3 wie beispielsweise Statinen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Sacubitril/Valsartan und Statinen ist Vorsicht geboten. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin und Neparvis beobachtet.

PDE-5-Hemmer einschließlich Sildenafil

Bei Hypertoniepatienten ging die zusätzliche Gabe einer Einzeldosis Sildenafil zu Sacubitril/Valsartan im Steady State mit einer deutlich stärkeren Blutdrucksenkung einher als bei alleiniger Gabe von Sacubitril/Valsartan. Daher ist Vorsicht geboten, wenn eine Behandlung mit Sildenafil oder einem anderen PDE-5-Hemmer bei Patienten begonnen wird, die Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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, einschließlich Sacubitril/Valsartan, berichtet. 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 Sacubitril/Valsartan und Furosemid zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sacubitril/Valsartan, 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 Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, von Baseline bis zum Ende der PARADIGM-HF-Studie unverändert.

Nitrate, beispielsweise Nitroglycerin

Es zeigten sich keine Wechselwirkungen zwischen Sacubitril/Valsartan und intravenös gegebenem Nitroglycerin in Bezug auf eine Blutdrucksenkung. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglycerin und Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan und Metformin reduzierte sowohl C_{\max} als auch die AUC von Metformin um 23 %. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Deshalb sollte der klinische Status des Patienten untersucht werden, wenn eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan bei Patienten, die Metformin erhalten, begonnen wird.

Unbedeutende Wechselwirkung

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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 die Fortführung einer ARB-Therapie nicht als essenziell angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, 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 Sacubitril bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Sacubitril/Valsartan

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sacubitril/Valsartan in die Muttermilch übergeht. Die Bestandteile von Neparvis, 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 Neparvis während der Stillzeit unterbrochen werden soll. Dabei soll die Bedeutung von Sacubitril/Valsartan für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Sacubitril/Valsartan 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

Sacubitril/Valsartan hat einen 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 bei Erwachsenen berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan waren Hypotonie (17,6 %), Hyperkaliämie (11,6 %) und Nierenfunktionsstörungen (10,1 %) (siehe Abschnitt 4.4). Angioödeme wurden bei Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, berichtet (0,5 %) (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

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 2 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
	Hyponatriämie	Gelegentlich
Psychiatrische Störungen	Halluzinationen**	Selten
	Schlafstörungen	Selten
	Paranoia	Sehr selten
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 Unterhautgewebes	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.

**Einschließlich akustischer und optischer Halluzinationen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Angioödeme

Angioödeme wurden von Patienten berichtet, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden. In PARADIGM-HF wurden Angioödeme bei 0,5 % der Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan (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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, verglichen mit 11,5 % der Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, berichtet.

Kinder und Jugendliche

In der PANORAMA-HF-Studie wurde die Sicherheit von Sacubitril/Valsartan in einer randomisierten, aktiv kontrollierten 52-Wochen-Studie mit 375 pädiatrischen Herzinsuffizienz (HI)-Patienten im Alter von 1 Monat bis <18 Jahren mit Enalapril verglichen. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis <18 Jahren, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, war das beobachtete Sicherheitsprofil ähnlich dem bei erwachsenen Patienten. Die Daten zur Sicherheit bei Patienten im Alter von 1 Monat bis <1 Jahr waren begrenzt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung vor.

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 583 mg Sacubitril/617 mg Valsartan und Mehrfachdosen von 437 mg Sacubitril/463 mg Valsartan (14 Tage) wurden an gesunden erwachsenen Probanden untersucht und gut vertragen.

Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkungen von Sacubitril/Valsartan 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 (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Bei Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 amino-terminalen Prohormon B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP). In einer 21-tägigen Studie an Herzinsuffizienzpatienten mit verminderter Ejektionsfraktion führte Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril zu einer Abnahme von NT-proBNP im Plasma und zu einer Erhöhung von BNP im Plasma und cGMP im Urin. In der PANORAMA-HF-Studie wurde in den Wochen 4 und 12, im Vergleich zu den Ausgangswerten (Baseline), eine Reduktion des NT-proBNPs bei Sacubitril/Valsartan (40,2 % und 49,8 %) und bei Enalapril (18,0 % und 44,9 %) beobachtet. Die NT-proBNP-Werte sanken während der Studiendauer kontinuierlich, mit einer Abnahme von 65,1 % bei Sacubitril/Valsartan und 61,6 % bei Enalapril in Woche 52 im Vergleich zu den Ausgangswerten (Baseline). BNP ist bei Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden, kein geeigneter Biomarker für Herzinsuffizienz, da BNP ein Neprilysinsubstrat ist (siehe Abschnitt 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 Sacubitril/Valsartan 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 ($A\beta$) aus dem Gehirn und Liquor beteiligt sind. Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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, der pivotalen Phase-3-Studie, handelte es sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit 8 442 Patienten zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan 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 m²) 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 Sacubitril/Valsartan zweimal täglich und einer Dosiserhöhung auf 200 mg 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 Sacubitril/Valsartan oder 10 mg Enalapril erhielten [Sacubitril/Valsartan (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 Sacubitril/Valsartan-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).

Sacubitril/Valsartan 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 3). 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 Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten um 20 % vermindert (Hazard Ratio [HR] 0,80, p = 0,0082). Für 26 % der kardiovaskulären Todesfälle war ein Pumpversagen verantwortlich, welches bei den mit Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan die Überlebensrate mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität von 2,8 % (Sacubitril/Valsartan 17 %, Enalapril 19,8 %). Die relative Risikoreduktion betrug 16 % verglichen mit Enalapril (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Behandlungseffekt für den primären kombinierten Endpunkt, seine Komponenten und die Gesamtmortalität über eine durchschnittliche Nachverfolgung von 27 Monaten

	Sacubitril/ Valsartan n=4 187[#] n (%)	Enalapril n=4 212[#] n (%)	Hazard Ratio (95 %-KI)	Relative Risiko- reduktion	p-Wert****
Primärer kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz*	914 (21,83)	1 117 (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

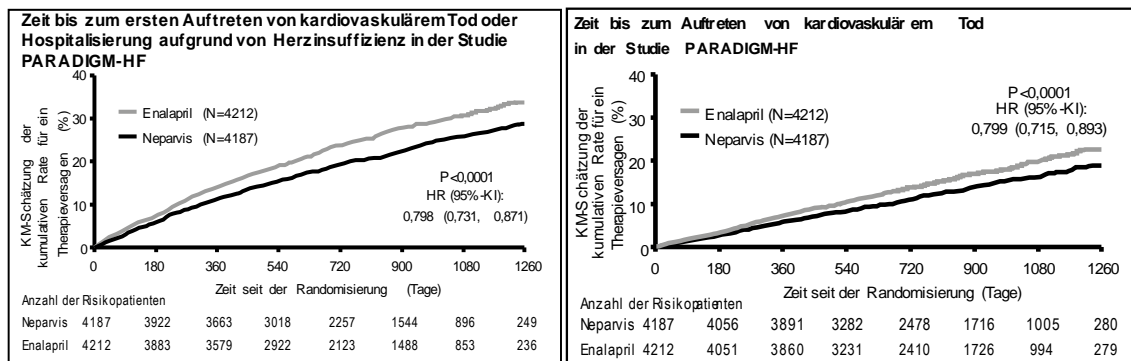
*Der primäre Endpunkt war definiert als Zeit bis zum ersten Ereignis des kardiovaskulären Todes oder einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.

**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 $\leq 35\%$), 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan erreichen und beibehalten (84,8 %) als bei einer Dosiserhöhung über 3 Wochen (73,6 %). Insgesamt erreichten 76 % der Patienten die Zieldosis von 200 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich und behielten diese ohne Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion über 12 Wochen bei.

Kinder und Jugendliche

PANORAMA-HF

Bei der PANORAMA-HF handelte es sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie an 375 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion (LVEF $\leq 45\%$ oder Verkürzungsfraktion $\leq 22,5\%$) zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan und Enalapril. Die primäre Zielsetzung bestand darin, festzustellen, ob auf Grundlage eines sogenannten „Global Rank“-Endpunkts Sacubitril/Valsartan Enalapril bei pädiatrischen HI-Patienten über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen überlegen war. Der primäre „Global Rank“-Endpunkt wurde durch eine Rangfolgebildung von Patienten (schlechtestes bis bestes Ergebnis) auf Grundlage klinischer Ereignisse wie Tod, Einleitung mechanischer lebenserhaltender Maßnahmen, Aufnahme in die Liste für eine dringende Herztransplantation, Verschlechterung der HI, Messungen der funktionellen Kapazität (NYHA/ROSS-Werte) und von Patienten berichtete Herzinsuffizienz-Symptome (Patient Global Impression Scale [PGIS]) ermittelt. Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel, einem einzigen Ventrikel und Patienten mit restriktiver oder hypertrophischer Kardiomyopathie wurden von der Studie ausgeschlossen. Die angestrebte Erhaltungsdosis von Sacubitril/Valsartan belief sich bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis < 1 Jahr auf 2,3 mg/kg zweimal täglich und auf 3,1 mg/kg zweimal täglich bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis < 18 Jahren, mit einer Maximaldosis von 200 mg zweimal täglich. Die angestrebte Erhaltungsdosis von Enalapril belief sich bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis < 1 Jahr auf 0,15 mg/kg zweimal täglich und auf 0,2 mg/kg zweimal täglich bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis < 18 Jahren, mit einer Maximaldosis von 10 mg zweimal täglich.

In die Studie wurden 9 Patienten im Alter von 1 Monat bis <1 Jahr eingeschlossen, 61 Patienten waren zwischen 1 Jahr und <2 Jahren alt, 85 Patienten zwischen 2 und <6 Jahren und 220 Patienten zwischen 6 und <18 Jahren. Zu Beginn der Studie (Baseline) wurden 15,7 % der Patienten als NYHA/ROSS-Klasse I, 69,3 % als Klasse II, 14,4 % als Klasse III und 0,5 % als Klasse IV eingestuft. Die mittlere LVEF belief sich auf 32 %. Die häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz standen im Zusammenhang mit einer Kardiomyopathie (63,5 %). Vor der Studienteilnahme wurden die Patienten in der Regel mit ACE-Hemmern/ARBs (93 %), Betablockern (70 %), Aldosteron-Antagonisten (70 %) und Diuretika (84 %) behandelt.

Das „Mann-Whitney-Odds“ für den primären „Global Rank“-Endpunkt lag bei 0,907 (95 %-KI 0,72; 1,14) und damit numerisch zugunsten von Sacubitril/Valsartan (siehe Tabelle 4). Sacubitril/Valsartan und Enalapril zeigten vergleichbare klinisch relevante Verbesserungen bei den sekundären Endpunkten NYHA/ROSS-Klasse und PGIS-Score-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline). In Woche 52 zeigten sich bei Patienten unter Sacubitril/Valsartan bzw. Enalapril im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) folgende Veränderungen der NYHA/ROSS-Funktionsklassen: Verbessert bei 37,7 % bzw. 34,0 %; unverändert bei 50,6 % bzw. 56,6 %; verschlechtert bei 11,7 % bzw. 9,4 %. Ähnlich waren die Veränderungen des PGIS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (Baseline): Verbessert bei 35,5 % bzw. 34,8 %; unverändert bei 48,0 % bzw. 47,5 %; verschlechtert bei 16,5 % bzw. 17,7 % der Patienten unter Sacubitril/Valsartan bzw. Enalapril. NT-proBNP wurde in beiden Behandlungsgruppen gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) erheblich gesenkt. Die Größenordnung der NT-proBNP-Senkung mit Neparvis war vergleichbar mit der bei erwachsenen Herzinsuffizienzpatienten in der PARADIGM-HF. Da Sacubitril/Valsartan in der PARADIGM-HF die Ergebnisse verbesserte und NT-proBNP senkte, wurde die in der PANORAMA-HF beobachtete Senkung von NT-proBNP in Verbindung mit der symptomatischen und funktionellen Verbesserung gegenüber den Ausgangswerten (Baseline) als angemessene Grundlage für die Ableitung eines klinischen Nutzens bei pädiatrischen Herzinsuffizienzpatienten angesehen. Es gab zu wenige Patienten im Alter von unter 1 Jahr, um die Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan in dieser Altersgruppe zu bewerten.

Tabelle 4 Behandlungseffekt für den primären „Global Rank“-Endpunkt in PANORAMA-HF

	Sacubitril/Valsartan N=187	Enalapril N=188	Behandlungseffekt
Primärer „Global Rank“- Endpunkt	Wahrscheinlichkeit eines günstigen Ergebnisses (%)*	Wahrscheinlichkeit eines günstigen Ergebnisses (%)*	Odds** (95 %-KI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*Die Wahrscheinlichkeit eines günstigen Ergebnisses oder die „Mann-Whitney-Wahrscheinlichkeit“ (MWP) für die gegebene Behandlung wurde auf der Grundlage des Prozentsatzes der Gewinne in paarweisen Vergleichen des „Global-Rank“-Scores zwischen allen Patienten der Sacubitril/Valsartan-Behandlungsgruppe sowie allen Patienten der Enalapril-Behandlungsgruppe berechnet (dabei zählt ein höherer Score als ganzer, ein gleicher Score als halber Gewinn).

**Das „Mann-Whitney-Odds“ wurde berechnet als geschätzte MWP für Enalapril, dividiert durch die geschätzte MWP für Sacubitril/Valsartan, mit Odds <1 zugunsten von Sacubitril/Valsartan und >1 zugunsten von Enalapril.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Erwachsene

Resorption

Nach oraler Gabe dissoziiert Sacubitril/Valsartan in Valsartan und das Prodrug Sacubitril. Sacubitril wird weiter zu dem aktiven Metaboliten LBQ657 metabolisiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden für Sacubitril nach 1 Stunde, für LBQ657 nach 2 Stunden 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 Sacubitril/Valsartan 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. Sacubitril/Valsartan 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.

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

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 Sacubitril/Valsartan von 24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan bis 97 mg Sacubitril/103 mg Valsartan annähernd linear.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Personen

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

Nierenfunktionsstörung

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.

Leberfunktionsstörung

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. Sacubitril/Valsartan wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase untersucht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Einfluss des Geschlechts

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Sacubitril/Valsartan wurde bei pädiatrischen Herzinsuffizienzpatienten im Alter von 1 Monat bis <1 Jahr und von 1 Jahr bis <18 Jahren untersucht und festgestellt, dass das pharmakokinetische Profil von Sacubitril/Valsartan bei pädiatrischen Patienten ähnlich ist wie bei erwachsenen Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien (inklusive Studien mit Sacubitril- und Valsartan-Komponenten und/oder Sacubitril/Valsartan) 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 Sacubitril/Valsartan während der Organogenese führte zu einer Erhöhung der embryofötalen Letalität bei Ratten in Dosierungen von $\geq 49 \text{ mg Sacubitril/51 mg Valsartan/kg/Tag}$ ($\leq 0,72$ -Faches der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen auf Grundlage der AUC) und bei Kaninchen in Dosierungen von $\geq 4,9 \text{ mg Sacubitril/5,1 mg Valsartan/kg/Tag}$ (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 Hydrozephalus im Zusammenhang mit für das Muttertier toxischen Dosen, was bei Kaninchen nach Sacubitril/Valsartan-Dosen von $\geq 4,9 \text{ mg Sacubitril/5,1 mg Valsartan/kg/Tag}$ beobachtet wurde. Bei Kaninchenföten wurden nach mütterlicher nicht toxischer Dosis ($1,46 \text{ mg Sacubitril/1,54 mg Valsartan/kg/Tag}$) kardiovaskuläre Abnormalitäten (hauptsächlich Kardiomegalie) beobachtet. Eine leichte Erhöhung der Häufigkeit zweier fötaler Skelettveränderungen (deformierte Sternebrae, bipartite Ossifikation von Sternebrae) wurde bei Kaninchen nach einer Sacubitril/Valsartan-Dosis von $4,9 \text{ mg Sacubitril/5,1 mg Valsartan/kg/Tag}$ beobachtet. Die schädlichen Auswirkungen von Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan während der Organogenese, Trächtigkeit und Laktation Auswirkungen auf die Entwicklung und das Überleben der Jungtiere hat.

Weitere präklinische Ergebnisse

Sacubitril/Valsartan

Die Auswirkungen von Sacubitril/Valsartan auf die Amyloid- β -Konzentrationen im Liquor und Hirngewebe wurden an jungen (2 bis 4 Jahre alten) Cynomolgus-Affen untersucht, die zwei Wochen lang mit Sacubitril/Valsartan (24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan/kg/Tag) behandelt wurden. In dieser Studie bei Cynomolgus-Affen war die Clearance von A β aus dem Liquor reduziert, was zu einer Erhöhung der Liquorkonzentrationen von A β 1-40, 1-42 und 1-38 führte; für die A β -Werte im Gehirn wurde kein entsprechender Anstieg festgestellt. In einer zweiwöchigen Studie an gesunden Probanden wurde keine Erhöhung der Liquorkonzentration von A β 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 Sacubitril/Valsartan 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 bei einer etwa 2-fachen AUC-Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Sacubitril, LBQ657, basierend auf einer pädiatrischen klinischen Sacubitril/Valsartan-Dosis von 3,1 mg/kg zweimal täglich beobachtet. Der Mechanismus für diese Befunde bei jungen Ratten und folglich die Bedeutung für die menschliche pädiatrische Population ist unbekannt. 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. Klinische Daten von pädiatrischen Patienten (PANORAMA-HF-Studie) lieferten keine Hinweise, dass Sacubitril/Valsartan einen Einfluss auf das Körpergewicht, die Größe, den Kopfumfang oder die Frakturrate hat. Die Knochendichte wurde in der Studie nicht gemessen. Langzeitdaten von Kindern und Jugendlichen zu (Knochen-)Wachstum und Frakturraten liegen jedoch nicht vor.

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. Die funktionelle Nierenreifung ist ein fortlaufender Prozess im ersten Lebensjahr des Menschen. Daher kann eine klinische Relevanz bei pädiatrischen Patienten im Alter von unter 1 Jahr nicht ausgeschlossen werden, während präklinische Daten nicht auf Sicherheitsbedenken bei pädiatrischen Patienten über 1 Jahr hindeuten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose
Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Neparvis 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)

Neparvis 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 H₂O (E172)

Neparvis 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

3 Jahre

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-Blisterpackungen.

Neparvis 24 mg/26 mg Filmtabletten

Packungsgrößen: 14, 20, 28 oder 56 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 196 (7 Packungen à 28) Filmtabletten.

Neparvis 49 mg/51 mg Filmtabletten

Packungsgrößen: 14, 20, 28 oder 56 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 168 (3 Packungen à 56) oder 196 (7 Packungen à 28) Filmtabletten.

Neparvis 97 mg/103 mg Filmtabletten

Packungsgrößen: 14, 20, 28 oder 56 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 168 (3 Packungen à 56) oder 196 (7 Packungen à 28) 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Neparvis 24 mg/26 mg Filmtabletten

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

Neparvis 49 mg/51 mg Filmtabletten

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

Neparvis 97 mg/103 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Jede Kapsel enthält 4 Granulat (-Körner), äquivalent zu 6,1 mg Sacubitril und 6,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O).

Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Jede Kapsel enthält 10 Granulat (-Körner), äquivalent zu 15,18 mg Sacubitril und 16,07 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Entnahme aus Kapseln (Granulat in einer Kapsel)

Die Granulat (-Körner) sind weiß bis leicht gelblich und haben eine runde, bikonvexe Form und einen Durchmesser von etwa 2 mm. Sie werden in einer Hartkapsel geliefert, die vor der Verabreichung geöffnet werden muss.

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Die Kapsel besteht aus einem weißen Oberteil, gekennzeichnet mit einer roten „04“, und einem transparenten Unterteil, gekennzeichnet mit „NVR“ in Rot. Sowohl auf dem Unter- als auch auf dem Oberteil ist ein Pfeil aufgedruckt.

Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Die Kapsel besteht aus einem gelben Oberteil, gekennzeichnet mit einer roten „10“, und einem transparenten Unterteil, gekennzeichnet mit „NVR“ in Rot. Sowohl auf dem Unter- als auch auf dem Oberteil ist ein Pfeil aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Neparvis wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Allgemeine Hinweise

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

Das in Neparvis 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.

Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Tabelle 1 zeigt die empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten. Die empfohlene Dosierung sollte zweimal täglich oral eingenommen werden. Die Dosis sollte alle 2 bis 4 Wochen bis zur Zieldosis erhöht werden, so wie es von den Patienten vertragen wird.

Die niedrigste empfohlene Dosierung ist 6 mg/6 mg. Die Dosen können auf die nächstliegende Kombination der vollen 6 mg/6 mg und/oder 15 mg/16 mg Kapseln auf- oder abgerundet werden. Bei der Auf- oder Abrundung der Dosis während der Auf titrierungsphase sollte darauf geachtet werden, dass eine schrittweise Erhöhung auf die Zieldosis erfolgt.

Für Patienten, die mehr als 40 kg wiegen, können Neparvis Filmtabletten verwendet werden.

Tabelle 1 Empfohlene Dosistitration

Gewicht des Patienten	Zweimal täglich zu verabreichen			
	Halbe Anfangsdosis*	Anfangsdosis	Zwischendosis	Zieldosis
Pädiatrische Patienten unter 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pädiatrische Patienten von mindestens 40 kg, unter 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pädiatrische Patienten von mindestens 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Die Hälfte der Anfangsdosis wird empfohlen für Patienten, die keinen ACE-Hemmer oder ARB eingenommen oder niedrige Dosierungen dieser Arzneimittel angewendet haben, Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) und Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (siehe spezielle Patientengruppen).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg und 3,1 mg/kg bezieht sich jeweils auf die Gesamtmenge von Sacubitril und Valsartan und ist als Granulat zu verabreichen.

Für Patienten, die derzeit keinen ACE-Hemmer oder ARB einnehmen oder niedrige Dosierungen dieser Arzneimittel anwenden, wird die Hälfte der Anfangsdosis empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,8 mg/kg zweimal täglich empfohlen (anzuwenden als Granulat). Nach Behandlungsbeginn sollte die Dosis entsprechend der empfohlenen Dosistitration in Tabelle 1 auf die Standard-Anfangsdosis erhöht und alle 3 bis 4 Wochen angepasst werden.

Zum Beispiel sollte ein pädiatrischer Patient mit einem Gewicht von 25 kg, der zuvor keinen ACE-Hemmer eingenommen hat, mit der Hälfte der Standard-Anfangsdosis beginnen, die 20 mg ($25 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$) zweimal täglich entspricht, verabreicht als Granulat. Nach Runden auf die nächstliegende Anzahl an vollen Kapseln entspricht dies 2 Kapseln zu 6 mg/6 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich.

Die Behandlung sollte nicht begonnen werden bei Patienten mit einem Kaliumspiegel im Serum $>5,3 \text{ mmol/l}$ oder einem systolischen Blutdruck (SBP) $<$ der 5. Perzentile für das Alter des Patienten. Falls bei Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (SBP $<$ der 5. Perzentile für das Alter des Patienten, symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörung) wird eine Anpassung der Begleitmedikation, eine vorübergehende schrittweise Dosisreduktion oder das Beenden der Neparvis-Therapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Hälfte der Anfangsdosis kann bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) in Betracht gezogen werden. Da nur sehr begrenzte klinische Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vorliegen (siehe Abschnitt 5.1), sollte Neparvis mit Vorsicht angewendet werden und es wird die Hälfte der Anfangsdosis empfohlen. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,8 mg/kg zweimal täglich empfohlen. Nach Behandlungsbeginn sollte die Dosis entsprechend der empfohlenen Dosis titration alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden.

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen vor und eine Anwendung von Neparvis wird nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Wird Neparvis 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 Aspartat-Aminotransferase (AST)-/Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werten von mehr als dem Zweifachen der Obergrenze des Normalwertes vor. Neparvis sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden und es wird die Hälfte der Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis unter 50 kg wird eine Anfangsdosis von 0,8 mg/kg zweimal täglich empfohlen. Nach Behandlungsbeginn sollte die Dosis entsprechend der empfohlenen Dosis titration alle 2 bis 4 Wochen erhöht werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C) ist Neparvis kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Neparvis bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Neparvis Granulat wird verabreicht, indem die Kapsel geöffnet und der Inhalt auf eine kleine Menge weicher Nahrung gestreut wird (1 bis 2 Teelöffel). Die Nahrung mit dem Granulat muss unverzüglich verzehrt werden. Die Patienten können entweder die 6 mg/6 mg (weißes Kapseloberteil) oder die 15 mg/16 mg (gelbes Kapseloberteil) Kapseln oder beide erhalten, um die erforderliche Dosis zu erreichen (siehe Abschnitt 6.6). Die Kapsel darf nicht geschluckt werden. Nach der Verwendung müssen die leeren Kapselhüllen entsorgt und dürfen nicht 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). Neparvis 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 m²) (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 Sacubitril/Valsartan mit einem ACE-Hemmer kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die ACE-Hemmer-Therapie frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).
- Die Kombination von Sacubitril/Valsartan 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 m²) ist die Kombination von Sacubitril/Valsartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
- Neparvis enthält Valsartan und sollte deshalb nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Arzneimittel gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Hypotonie

Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, solange bei erwachsenen Patienten der SBP nicht ≥ 100 mmHg ist oder wenn der SBP nicht \geq der 5. Perzentile für das Alter des pädiatrischen Patienten ist. Patienten mit einem SBP unter diesen Werten wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien wurde bei erwachsenen Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Bei Auftreten einer Hypotonie wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan sollte ein Natrium- und/oder Volumenmangel behoben werden; solche Korrekturmaßnahmen müssen jedoch sorgfältig gegen das Risiko einer Volumenüberladung abgewogen werden.

Nierenfunktionsstörung

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 m²) 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 Sacubitril/Valsartan wird nicht empfohlen.

Verschlechterung der Nierenfunktion

Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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 bei erwachsenen Patienten $> 5,4$ mmol/l und bei pädiatrischen Patienten $> 5,3$ mmol/l ist. Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, wurde über Angioödeme berichtet. Bei Auftreten eines Angioödems muss Sacubitril/Valsartan 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, Sacubitril/Valsartan bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Sacubitril/Valsartan 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

Sacubitril/Valsartan 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 New York Heart Association (NYHA)-Klassifizierung IV

Zu Beginn der Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan behandelt werden, kein geeigneter Biomarker für eine Herzinsuffizienz, da es ein Substrat von Nephilysin 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). Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, biliärer Zirrhose oder Cholestase (Klassifikation als Child-Pugh C) (siehe Abschnitt 4.3).

Psychiatrische Störungen

Psychiatrische Ereignisse wie Halluzinationen, Paranoia und Schlafstörungen, im Zusammenhang mit psychotischen Ereignissen, wurden mit der Anwendung von Sacubitril/Valsartan in Verbindung gebracht. Wenn ein Patient solche Ereignisse wahrnimmt, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan erwogen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 97 mg/103 mg Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die eine Kontraindikation zur Folge haben

ACE-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan und ACE-Hemmern ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von Nephrylsin (NEP) und ACE das Risiko für ein Angioödem erhöhen kann. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Aliskiren

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) ist die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan und Aliskiren-haltigen Arzneimitteln kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Kombination von Sacubitril/Valsartan mit direkten Renininhibitoren wie Aliskiren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan mit Aliskiren ist möglicherweise mit einem höheren Auftreten von Nebenwirkungen 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

Sacubitril/Valsartan enthält Valsartan und sollte deswegen nicht zusammen mit einem anderen ARB-haltigen Arzneimittel 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. Neparvis kann daher die systemische Exposition gegenüber Substraten von OATP1B1 und OATP1B3 wie beispielsweise Statinen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Sacubitril/Valsartan und Statinen ist Vorsicht geboten. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin und Neparvis beobachtet.

PDE-5-Hemmer einschließlich Sildenafil

Bei Hypertoniepatienten ging die zusätzliche Gabe einer Einzeldosis Sildenafil zu Sacubitril/Valsartan im Steady State mit einer deutlich stärkeren Blutdrucksenkung einher als bei alleiniger Gabe von Sacubitril/Valsartan. Daher ist Vorsicht geboten, wenn eine Behandlung mit Sildenafil oder einem anderen PDE-5-Hemmer bei Patienten begonnen wird, die Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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, einschließlich Sacubitril/Valsartan, berichtet. 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 Sacubitril/Valsartan und Furosemid zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sacubitril/Valsartan, 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 Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, von Baseline bis zum Ende der PARADIGM-HF-Studie unverändert.

Nitrate, beispielsweise Nitroglycerin

Es zeigten sich keine Wechselwirkungen zwischen Sacubitril/Valsartan und intravenös gegebenem Nitroglycerin in Bezug auf eine Blutdrucksenkung. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglycerin und Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan und Metformin reduzierte sowohl C_{max} als auch die AUC von Metformin um 23 %. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Deshalb sollte der klinische Status des Patienten untersucht werden, wenn eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan bei Patienten, die Metformin erhalten, begonnen wird.

Unbedeutende Wechselwirkung

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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 die Fortführung einer ARB-Therapie nicht als essenziell angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, 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 Sacubitril bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Sacubitril/Valsartan

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sacubitril/Valsartan in die Muttermilch übergeht. Die Bestandteile von Neparvis, 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 Neparvis während der Stillzeit unterbrochen werden soll. Dabei soll die Bedeutung von Sacubitril/Valsartan für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Sacubitril/Valsartan 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

Sacubitril/Valsartan hat einen 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 bei Erwachsenen berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan waren Hypotonie (17,6 %), Hyperkaliämie (11,6 %) und Nierenfunktionsstörungen (10,1 %) (siehe Abschnitt 4.4). Angioödeme wurden bei Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, berichtet (0,5 %) (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

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 2 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
	Hyponatriämie	Gelegentlich
Psychiatrische Störungen	Halluzinationen**	Selten
	Schlafstörungen	Selten
	Paranoia	Sehr selten
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 Unterhautgewebes	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.

**Einschließlich akustischer und optischer Halluzinationen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Angioödeme

Angioödeme wurden von Patienten berichtet, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden. In PARADIGM-HF wurden Angioödeme bei 0,5 % der Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan (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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, verglichen mit 11,5 % der Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, berichtet.

Kinder und Jugendliche

In der PANORAMA-HF-Studie wurde die Sicherheit von Sacubitril/Valsartan in einer randomisierten, aktiv kontrollierten 52-Wochen-Studie mit 375 pädiatrischen Herzinsuffizienz (HI)-Patienten im Alter von 1 Monat bis <18 Jahren mit Enalapril verglichen. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis <18 Jahren, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, war das beobachtete Sicherheitsprofil ähnlich dem bei erwachsenen Patienten. Die Daten zur Sicherheit bei Patienten im Alter von 1 Monat bis <1 Jahr waren begrenzt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung vor.

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 583 mg Sacubitril/617 mg Valsartan und Mehrfachdosen von 437 mg Sacubitril/463 mg Valsartan (14 Tage) wurden an gesunden erwachsenen Probanden untersucht und gut vertragen.

Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkungen von Sacubitril/Valsartan 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 (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Bei Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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, 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril zu einer Abnahme von NT-proBNP im Plasma und zu einer Erhöhung von BNP im Plasma und cGMP im Urin. In der PANORAMA-HF-Studie wurde in den Wochen 4 und 12, im Vergleich zu den Ausgangswerten (Baseline), eine Reduktion des NT-proBNPs bei Sacubitril/Valsartan (40,2 % und 49,8 %) und bei Enalapril (18,0 % und 44,9 %) beobachtet. Die NT-proBNP-Werte sanken während der Studiendauer kontinuierlich, mit einer Abnahme von 65,1 % bei Sacubitril/Valsartan und 61,6 % bei Enalapril in Woche 52 im Vergleich zu den Ausgangswerten (Baseline). BNP ist bei Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden, kein geeigneter Biomarker für Herzinsuffizienz, da BNP ein Neprilysinsubstrat ist (siehe Abschnitt 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 Sacubitril/Valsartan 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 ($A\beta$) aus dem Gehirn und Liquor beteiligt sind. Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan 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, der pivotalen Phase-3-Studie, handelte es sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit 8 442 Patienten zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan 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 m²) 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 Sacubitril/Valsartan zweimal täglich und einer Dosiserhöhung auf 200 mg 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 Sacubitril/Valsartan oder 10 mg Enalapril erhielten [Sacubitril/Valsartan (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 Sacubitril/Valsartan-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).

Sacubitril/Valsartan 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 3). 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 Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, im Vergleich zu den mit Enalapril behandelten Patienten um 20 % vermindert (Hazard Ratio [HR] 0,80, p = 0,0082). Für 26 % der kardiovaskulären Todesfälle war ein Pumpversagen verantwortlich, welches bei den mit Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan die Überlebensrate mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität von 2,8 % (Sacubitril/Valsartan 17 %, Enalapril 19,8 %). Die relative Risikoreduktion betrug 16 % verglichen mit Enalapril (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Behandlungseffekt für den primären kombinierten Endpunkt, seine Komponenten und die Gesamtmortalität über eine durchschnittliche Nachverfolgung von 27 Monaten

	Sacubitril/ Valsartan n=4 187[#] n (%)	Enalapril n=4 212[#] n (%)	Hazard Ratio (95 %-KI)	Relative Risiko- reduktion	p-Wert****
Primärer kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz*	914 (21,83)	1 117 (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

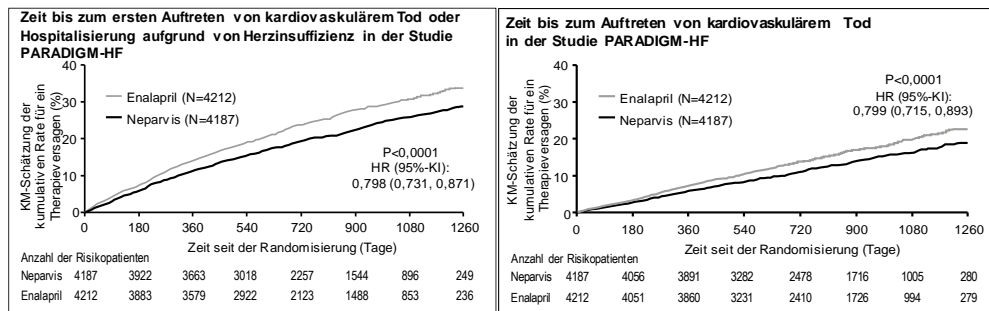
*Der primäre Endpunkt war definiert als Zeit bis zum ersten Ereignis des kardiovaskulären Todes oder einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.

**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 es 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan erreichen und beibehalten (84,8 %) als bei einer Dosiserhöhung über 3 Wochen (73,6 %). Insgesamt erreichten 76 % der Patienten die Zieldosis von 200 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich und behielten diese ohne Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion über 12 Wochen bei.

Kinder und Jugendliche

PANORAMA-HF

Bei der PANORAMA-HF handelte es sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie an 375 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion (LVEF $\leq 45\%$ oder Verkürzungsfraction $\leq 22,5\%$) zum Vergleich von Sacubitril/Valsartan und Enalapril. Die primäre Zielsetzung bestand darin, festzustellen, ob auf Grundlage eines sogenannten „Global Rank“-Endpunkts Sacubitril/Valsartan Enalapril bei pädiatrischen HI-Patienten über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen überlegen war. Der primäre „Global Rank“-Endpunkt wurde durch eine Rangfolgebildung von Patienten (schlechtestes bis bestes Ergebnis) auf Grundlage klinischer Ereignisse wie Tod, Einleitung mechanischer lebenserhaltender Maßnahmen, Aufnahme in die Liste für eine dringende Herztransplantation, Verschlechterung der HI, Messungen der funktionellen Kapazität (NYHA/ROSS-Werte) und von Patienten berichtete Herzinsuffizienz-Symptome (Patient Global Impression Scale [PGIS]) ermittelt. Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel, einem einzigen Ventrikel und Patienten mit restriktiver oder hypertrophischer Kardiomyopathie wurden von der Studie ausgeschlossen. Die angestrebte Erhaltungsdosis von Sacubitril/Valsartan belief sich bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis < 1 Jahr auf 2,3 mg/kg zweimal täglich und auf 3,1 mg/kg zweimal täglich bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis < 18 Jahren, mit einer Maximaldosis von 200 mg zweimal täglich. Die angestrebte Erhaltungsdosis von Enalapril belief sich bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis < 1 Jahr auf 0,15 mg/kg zweimal täglich und auf 0,2 mg/kg zweimal täglich bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis < 18 Jahren, mit einer Maximaldosis von 10 mg zweimal täglich.

In die Studie wurden 9 Patienten im Alter von 1 Monat bis <1 Jahr eingeschlossen, 61 Patienten waren zwischen 1 Jahr und <2 Jahren alt, 85 Patienten zwischen 2 und <6 Jahren und 220 Patienten zwischen 6 und <18 Jahren. Zu Beginn der Studie (Baseline) wurden 15,7 % der Patienten als NYHA/ROSS-Klasse I, 69,3 % als Klasse II, 14,4 % als Klasse III und 0,5 % als Klasse IV eingestuft. Die mittlere LVEF belief sich auf 32 %. Die häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz standen im Zusammenhang mit einer Kardiomyopathie (63,5 %). Vor der Studienteilnahme wurden die Patienten in der Regel mit ACE-Hemmern/ARBs (93 %), Betablockern (70 %), Aldosteron-Antagonisten (70 %) und Diuretika (84 %) behandelt.

Das „Mann-Whitney-Odds“ für den primären „Global Rank“-Endpunkt lag bei 0,907 (95 %-KI 0,72; 1,14) und damit numerisch zugunsten von Sacubitril/Valsartan (siehe Tabelle 4). Sacubitril/Valsartan und Enalapril zeigten vergleichbare klinisch relevante Verbesserungen bei den sekundären Endpunkten NYHA/ROSS-Klasse und PGIS-Score-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline). In Woche 52 zeigten sich bei Patienten unter Sacubitril/Valsartan bzw. Enalapril im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) folgende Veränderungen der NYHA/ROSS-Funktionsklassen: Verbessert bei 37,7 % bzw. 34,0 %; unverändert bei 50,6 % bzw. 56,6 %; verschlechtert bei 11,7 % bzw. 9,4 %. Ähnlich waren die Veränderungen des PGIS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (Baseline): Verbessert bei 35,5 % bzw. 34,8 %; unverändert bei 48,0 % bzw. 47,5 %; verschlechtert bei 16,5 % bzw. 17,7 % der Patienten unter Sacubitril/Valsartan bzw. Enalapril. NT-proBNP wurde in beiden Behandlungsgruppen gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) erheblich gesenkt. Die Größenordnung der NT-proBNP-Senkung mit Neparvis war vergleichbar mit der bei erwachsenen Herzinsuffizienzpatienten in der PARADIGM-HF. Da Sacubitril/Valsartan in der PARADIGM-HF die Ergebnisse verbesserte und NT-proBNP senkte, wurde die in der PANORAMA-HF beobachtete Senkung von NT-proBNP in Verbindung mit der symptomatischen und funktionellen Verbesserung gegenüber den Ausgangswerten (Baseline) als angemessene Grundlage für die Ableitung eines klinischen Nutzens bei pädiatrischen Herzinsuffizienzpatienten angesehen. Es gab zu wenige Patienten im Alter von unter 1 Jahr, um die Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan in dieser Altersgruppe zu bewerten.

Tabelle 4 Behandlungseffekt für den primären „Global Rank“-Endpunkt in PANORAMA-HF

	Sacubitril/Valsartan N=187	Enalapril N=188	Behandlungseffekt
Primärer „Global Rank“- Endpunkt	Wahrscheinlichkeit eines günstigen Ergebnisses (%)*	Wahrscheinlichkeit eines günstigen Ergebnisses (%)*	Odds** (95 %-KI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*Die Wahrscheinlichkeit eines günstigen Ergebnisses oder die „Mann-Whitney-Wahrscheinlichkeit“ (MWP) für die gegebene Behandlung wurde auf der Grundlage des Prozentsatzes der Gewinne in paarweisen Vergleichen des „Global-Rank“-Scores zwischen allen Patienten der Sacubitril/Valsartan-Behandlungsgruppe sowie allen Patienten der Enalapril-Behandlungsgruppe berechnet (dabei zählt ein höherer Score als ganzer, ein gleicher Score als halber Gewinn).

**Das „Mann-Whitney-Odds“ wurde berechnet als geschätzte MWP für Enalapril, dividiert durch die geschätzte MWP für Sacubitril/Valsartan, mit Odds <1 zugunsten von Sacubitril/Valsartan und >1 zugunsten von Enalapril.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Sacubitril/Valsartan wurde bei pädiatrischen Herzinsuffizienzpatienten im Alter von 1 Monat bis <1 Jahr und von 1 Jahr bis <18 Jahren untersucht und festgestellt, dass das pharmakokinetische Profil von Sacubitril/Valsartan bei pädiatrischen Patienten ähnlich ist wie bei erwachsenen Patienten.

Erwachsene

Resorption

Nach oraler Gabe dissoziiert Sacubitril/Valsartan in Valsartan und das Prodrug Sacubitril. Sacubitril wird weiter zu dem aktiven Metaboliten LBQ657 metabolisiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden für Sacubitril nach 1 Stunde, für LBQ657 nach 2 Stunden 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 Sacubitril/Valsartan 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. Sacubitril/Valsartan 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.

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

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 Sacubitril/Valsartan von 24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan bis 97 mg Sacubitril/103 mg Valsartan annähernd linear.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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.

Leberfunktionsstörung

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. Sacubitril/Valsartan wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, biliärer Zirrhose oder Cholestase untersucht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Einfluss des Geschlechts

Die Pharmakokinetik von Sacubitril/Valsartan (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 Sacubitril/Valsartan) 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 Sacubitril/Valsartan während der Organogenese führte zu einer Erhöhung der embryofötalen Letalität bei Ratten in Dosierungen von ≥ 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 Sacubitril/Valsartan-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 Sacubitril/Valsartan-Dosis von 4,9 mg Sacubitril/5,1 mg Valsartan/kg/Tag beobachtet. Die schädlichen Auswirkungen von Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan während der Organogenese, Trächtigkeit und Laktation Auswirkungen auf die Entwicklung und das Überleben der Jungtiere hat.

Weitere präklinische Ergebnisse

Sacubitril/Valsartan

Die Auswirkungen von Sacubitril/Valsartan auf die Amyloid- β -Konzentrationen im Liquor und Hirngewebe wurden an jungen (2 bis 4 Jahre alten) Cynomolgus-Affen untersucht, die zwei Wochen lang mit Sacubitril/Valsartan (24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan/kg/Tag) behandelt wurden. In dieser Studie bei Cynomolgus-Affen war die Clearance von A β aus dem Liquor reduziert, was zu einer Erhöhung der Liquorkonzentrationen von A β 1-40, 1-42 und 1-38 führte; für die A β -Werte im Gehirn wurde kein entsprechender Anstieg festgestellt. In einer zweiwöchigen Studie an gesunden Probanden wurde keine Erhöhung der Liquorkonzentration von A β 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 Sacubitril/Valsartan 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 bei einer etwa 2-fachen AUC-Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Sacubitril, LBQ657, basierend auf einer pädiatrischen klinischen Sacubitril/Valsartan-Dosis von 3,1 mg/kg zweimal täglich beobachtet. Der Mechanismus für diese Befunde bei jungen Ratten und folglich die Bedeutung für die menschliche pädiatrische Population ist unbekannt. 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. Klinische Daten von pädiatrischen Patienten (PANORAMA-HF-Studie) lieferten keine Hinweise, dass Sacubitril/Valsartan einen Einfluss auf das Körpergewicht, die Größe, den Kopfumfang oder die Frakturrate hat. Die Knochendichte wurde in der Studie nicht gemessen. Langzeitdaten von Kindern und Jugendlichen zu (Knochen-)Wachstum und Frakturraten liegen jedoch nicht vor.

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. Die funktionelle Nierenreifung ist ein fortlaufender Prozess im ersten Lebensjahr des Menschen. Daher kann eine klinische Relevanz bei pädiatrischen Patienten im Alter von unter 1 Jahr nicht ausgeschlossen werden, während präklinische Daten nicht auf Sicherheitsbedenken bei pädiatrischen Patienten über 1 Jahr hindeuten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Granulatkern

Mikrokristalline Cellulose
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.)
Talkum
Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Natriumdodecylsulfat

Kapselhülle

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Hypromellose
Titandioxid (E171)

Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Drucktinte

Schellack

Propylenglycol

Eisen(III)-oxid (E172)

Konzentrierte Ammoniaklösung

Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

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

PA/Alu/PVC-Blisterpackungen.

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Packungsgröße: 60 Kapseln

Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Packungsgröße: 60 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Patienten und Betreuungspersonen müssen angewiesen werden, die Kapsel(n) vorsichtig zu öffnen, um ein Verschütten oder Verteilen des Kapselinhalts in der Luft zu vermeiden. Es wird empfohlen, die Kapsel aufrecht, mit dem farbigen Oberteil nach oben zu halten und das Oberteil vom Kapselunterteil abzuziehen.

Der Inhalt der Kapsel muss in einem kleinen Behälter auf 1 bis 2 Teelöffel weiche Nahrung gestreut werden.

Die Nahrung, die das Granulat enthält, muss unverzüglich verzehrt werden.

Die leeren Kapselhüllen müssen sofort entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

EU/1/16/1103/019

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Februar 2021

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

Filmtabletten

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

Granulat zur Entnahme aus Kapseln

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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

Neparvis 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 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Filmtabletten
20 Filmtabletten
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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Neparvis 24 mg/26 mg Filmtabletten, abgekürzte Form akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 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 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Bündelpackung: 196 (7 Packungen à 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1103/017 196 (7 Packungen à 28) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Neparvis 24 mg/26 mg Filmtabletten, abgekürzte Form akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

MITTLERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 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 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1103/017 196 (7 Packungen à 28) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Neparvis 24 mg/26 mg Filmtabletten, abgekürzte Form akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 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

Neparvis 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 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Filmtabletten
20 Filmtabletten
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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Neparvis 49 mg/51 mg Filmtabletten, abgekürzte Form akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 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 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Bündelpackung: 168 (3 Packungen à 56) Filmtabletten
Bündelpackung: 196 (7 Packungen à 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1103/004	168 (3 Packungen à 56) Filmtabletten
EU/1/16/1103/013	196 (7 Packungen à 28) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Neparvis 49 mg/51 mg Filmtabletten, abgekürzte Form akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

MITTLERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 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 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.
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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1103/004	168 (3 Packungen à 56) Filmtabletten
EU/1/16/1103/013	196 (7 Packungen à 28) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Neparvis 49 mg/51 mg Filmtabletten, abgekürzte Form akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 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

Neparvis 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 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Filmtabletten
20 Filmtabletten
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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Neparvis 97 mg/103 mg Filmtabletten, abgekürzte Form akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 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 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Bündelpackung: 168 (3 Packungen à 56) Filmtabletten
Bündelpackung: 196 (7 Packungen à 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1103/007	168 (3 Packungen à 56) Filmtabletten
EU/1/16/1103/016	196 (7 Packungen à 28) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Neparvis 97 mg/103 mg Filmtabletten, abgekürzte Form akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

MITTLERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 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 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.
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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1103/007	168 (3 Packungen à 56) Filmtabletten
EU/1/16/1103/016	196 (7 Packungen à 28) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Neparvis 97 mg/103 mg Filmtabletten, abgekürzte Form akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 97 mg/103 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

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Sacubitril/Valsartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 4 Granulat (-Körner) äquivalent zu 6,1 mg Sacubitril und 6,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Entnahme aus Kapseln

60 Kapseln mit je 4 Granulat (-Körnern)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Kapsel öffnen und Granulat auf die Nahrung streuen.
Kapseln nicht schlucken.
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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1103/018 60 Kapseln mit je 4 Granulat (-Körnern)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat in einer Kapsel
Sacubitril/Valsartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Kapseln nicht schlucken.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Sacubitril/Valsartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 10 Granulat (-Körner) äquivalent zu 15,18 mg Sacubitril und 16,07 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Entnahme aus Kapseln

60 Kapseln mit je 10 Granulat (-Körnern)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Kapsel öffnen und Granulat auf die Nahrung streuen.
Kapseln nicht schlucken.
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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1103/019 60 Kapseln mit je 10 Granulat (-Körnern)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Neparvis 15 mg/16 mg Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neparvis 15 mg/16 mg Granulat in einer Kapsel
Sacubitril/Valsartan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Kapseln nicht schlucken.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Neparvis 24 mg/26 mg Filmtabletten
Neparvis 49 mg/51 mg Filmtabletten
Neparvis 97 mg/103 mg Filmtabletten
Sacubitril/Valsartan

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

1. Was ist Neparvis und wofür wird es angewendet?

Neparvis gehört zu einer Gruppe von Herzmedikamenten, die Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren enthalten. Es liefert die beiden Wirkstoffe Sacubitril und Valsartan.

Neparvis wird angewendet zur Behandlung einer Art von chronischer Herzschwäche bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (im Alter von einem Jahr und älter).

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 Neparvis beachten?

Neparvis darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sacubitril, Valsartan oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine andere Art von Arzneimittel, einen sogenannten ACE-Hemmer, einnehmen (z. B. Enalapril, Lisinopril oder Ramipril), der zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz angewendet wird. Wenn Sie bisher einen ACE-Hemmer eingenommen haben, dürfen Sie erst 36 Stunden nach der letzten Dosis mit der Einnahme von Neparvis beginnen (siehe „Einnahme von Neparvis zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie als Reaktion nach Einnahme eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) (z. B. Valsartan, Telmisartan oder Irbesartan) schon einmal ein sogenanntes Angioödem (rasche Schwellung unter der Haut in Bereichen wie Gesicht, Rachen, Armen und Beinen, die lebensbedrohlich sein kann, wenn die Schwellung im Rachen die Atemwege blockiert) entwickelt haben.
- wenn Sie in der Vergangenheit ein Angioödem entwickelt haben, das erblich ist oder dessen Ursache unbekannt ist (idiopathisch).
- wenn Sie Diabetes oder eine Nierenfunktionsstörung haben und Sie mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden (siehe „Einnahme von Neparvis zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“).

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor oder während Sie Neparvis einnehmen:

- wenn Sie mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) oder Aliskiren behandelt werden (siehe „Neparvis darf nicht eingenommen werden“).
- wenn Sie schon einmal ein Angioödem entwickelt haben (siehe „Neparvis darf nicht eingenommen werden“ und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- wenn Sie niedrigen Blutdruck haben oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen (z. B. ein Arzneimittel, das die Urinproduktion erhöht (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 Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie an einer Dehydrierung leiden.
- wenn Ihre Nierenarterie sich verengt hat.
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben.
- wenn Sie während der Einnahme von Neparvis Halluzinationen, Paranoia oder Veränderungen des Schlafverhaltens wahrnehmen.
- wenn Sie eine Hyperkaliämie haben (hoher Kaliumspiegel im Blut).
- wenn Sie an einer Herzschwäche leiden, die als NYHA-Klasse IV klassifiziert wurde (Sie sind nicht in der Lage, sich ohne Beschwerden körperlich zu betätigen und können auch im Ruhezustand Symptome haben).

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

Es kann sein, dass Ihr Arzt während der Behandlung mit Neparvis in regelmäßigen Abständen den Kalium- und den Natriumwert in Ihrem Blut überprüft. Zusätzlich könnte Ihr Arzt zu Beginn der Behandlung und bei Erhöhung der Dosis Ihren Blutdruck prüfen.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 1 Jahr, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde. Bei Kindern ab 1 Jahr mit einem Körpergewicht unter 40 kg wird dieses Arzneimittel als Granulat (anstelle von Tabletten) verabreicht.

Einnahme von Neparvis 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 Neparvis 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 Neparvis beginnen (siehe „Neparvis darf nicht eingenommen werden“). Sollten Sie die Einnahme von Neparvis beenden, warten Sie nach der letzten Neparvis-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 „Neparvis darf nicht eingenommen werden“).
- einige als Statine bezeichnete Arzneimittel, die zur Senkung hoher Cholesterinwerte angewendet werden (z. B. Atorvastatin).
- Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil oder Avanafil, Arzneimittel, die zur Behandlung von Erektionsstörungen oder Lungenhochdruck angewendet werden.
- 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 Neparvis Ihren Arzt oder Apotheker.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

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 Neparvis 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

Neparvis 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 Neparvis 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.

Neparvis enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 97 mg/103 mg Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Neparvis 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.

Erwachsene

Üblicherweise beginnen Sie mit der Einnahme von einer 24 mg/26 mg oder 49 mg/51 mg Tablette zweimal täglich (eine Tablette morgens und eine Tablette abends). Ihr Arzt legt die genaue Anfangsdosis anhand Ihrer zuvor eingenommenen Arzneimittel und Ihres Blutdrucks fest. Je nach Ansprechen auf die Behandlung wird Ihr Arzt dann die Dosis alle 2 bis 4 Wochen 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).

Kinder und Jugendliche (im Alter von einem Jahr und älter)

Ihr Arzt (oder der Arzt Ihres Kindes) wird die Anfangsdosis auf Grundlage des Körpergewichts und anderer Faktoren, einschließlich früher eingenommener Arzneimittel, festlegen. Der Arzt wird die Dosis alle 2 bis 4 Wochen anpassen, bis die beste Dosis gefunden ist.

Neparvis sollte zweimal täglich verabreicht werden (eine Tablette morgens und eine Tablette abends).

Neparvis Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg vorgesehen. Für diese Patienten ist Neparvis Granulat verfügbar.

Patienten, die Neparvis 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, die Neparvis-Dosis vorübergehend reduzieren oder die Behandlung mit Neparvis vollständig stoppen.

Schlucken Sie die Tabletten zusammen mit einem Glas Wasser. Sie können Neparvis unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Das Teilen oder Zerkleinern der Tabletten wird nicht empfohlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Neparvis eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie versehentlich zu viele Neparvis-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 Neparvis 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 Neparvis abbrechen

Ein Absetzen der Behandlung mit Neparvis 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 Neparvis 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, der Symptome wie Schwindelgefühl und Benommenheit verursachen kann (Hypotonie)
- hoher Kaliumspiegel im Blut, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Hyperkaliämie)
- verminderte Nierenfunktion (Nierenfunktionsstörung)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Husten
- Schwindelgefühl
- Durchfall
- niedriger Spiegel roter Blutkörperchen, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Anämie)
- Müdigkeit (Fatigue)
- (akute) Unfähigkeit der Niere, richtig zu arbeiten (Nierenversagen)
- niedriger Kaliumspiegel im Blut, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Hypokaliämie)
- Kopfschmerzen
- Ohnmacht (Synkope)
- Schwäche (Asthenie)
- Übelkeit (Nausea)
- niedriger Blutdruck (Schwindelgefühl, Benommenheit) beim Wechsel von sitzender oder liegender in stehende Position
- Gastritis (Magenschmerzen, Übelkeit)
- Drehschwindel (Vertigo)
- niedriger Blutzuckerspiegel, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Hypoglykämie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- allergische Reaktion mit Ausschlag und Juckreiz (Hypersensitivität)
- Schwindelgefühl beim Wechsel von sitzender in stehende Position (posturaler Schwindel)
- niedriger Natriumspiegel im Blut, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Hyponatriämie)

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Sehen, Hören oder Fühlen von Dingen, die nicht vorhanden sind (Halluzinationen)
- Änderungen im Schlafverhalten (Schlafstörung)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)

- Paranoia

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 Neparvis 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.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Packung 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 Neparvis 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 H₂O).
 - 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 H₂O).
 - 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 H₂O).
- Die sonstigen Bestandteile im Tablettenkern sind: mikrokristalline Cellulose, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Talkum und hochdisperses Siliciumdioxid (siehe Ende Abschnitt 2 unter „Neparvis enthält Natrium“).
- 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 H₂O (E172).

Wie Neparvis aussieht und Inhalt der Packung

Neparvis 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.

Neparvis 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.

Neparvis 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 Packungen mit 14, 20, 28 oder 56 Tabletten und in Bündelpackungen, bestehend aus 7 Packungen zu je 28 Tabletten bereitgestellt. Die 49 mg/51 mg und 97 mg/103 mg Tabletten werden auch in Bündelpackungen, bestehend aus 3 Packungen zu je 56 Tabletten bereitgestellt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

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 Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
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.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln Sacubitril/Valsartan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie (oder Ihr Kind) 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 (oder Ihrem Kind) 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 (oder Ihr Kind) 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 Neparvis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie (oder Ihr Kind) vor der Einnahme von Neparvis beachten?
3. Wie ist Neparvis einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Neparvis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Neparvis und wofür wird es angewendet?

Neparvis gehört zu einer Gruppe von Herzmedikamenten, die Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren enthalten. Es liefert die beiden Wirkstoffe Sacubitril und Valsartan.

Neparvis wird angewendet zur Behandlung einer Art von chronischer Herzschwäche bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von einem Jahr und älter).

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 (oder Ihr Kind) vor der Einnahme von Neparvis beachten?

Neparvis darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie (oder Ihr Kind) allergisch gegen Sacubitril, Valsartan oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie (oder Ihr Kind) eine andere Art von Arzneimittel, einen sogenannten ACE-Hemmer, einnehmen (z. B. Enalapril, Lisinopril oder Ramipril), der zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz angewendet wird. Wenn Sie bisher einen ACE-Hemmer eingenommen haben, dürfen Sie erst 36 Stunden nach der letzten Dosis mit der Einnahme von Neparvis beginnen (siehe „Einnahme von Neparvis zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie (oder Ihr Kind) als Reaktion nach Einnahme eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) (z. B. Valsartan, Telmisartan oder Irbesartan) schon einmal ein sogenanntes Angioödem (rasche Schwellung unter der Haut in Bereichen wie Gesicht, Rachen, Armen und Beinen, die lebensbedrohlich sein kann, wenn die Schwellung im Rachen die Atemwege blockiert) entwickelt haben.
- wenn Sie (oder Ihr Kind) in der Vergangenheit ein Angioödem entwickelt haben, das erblich ist oder dessen Ursache unbekannt ist (idiopathisch).
- wenn Sie (oder Ihr Kind) Diabetes oder eine Nierenfunktionsstörung haben und Sie mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden (siehe „Einnahme von Neparvis zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie (oder Ihr Kind) eine schwere Lebererkrankung haben.
- wenn Sie (oder Ihr Kind) länger als 3 Monate schwanger sind (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“).

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor oder während Sie Neparvis einnehmen:

- wenn Sie (oder Ihr Kind) mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) oder Aliskiren behandelt werden (siehe „Neparvis darf nicht eingenommen werden“).
- wenn Sie (oder Ihr Kind) schon einmal ein Angioödem entwickelt haben (siehe „Neparvis darf nicht eingenommen werden“ und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- wenn Sie (oder Ihr Kind) niedrigen Blutdruck haben oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen (z. B. ein Arzneimittel, das die Urinproduktion erhöht (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 (oder Ihr Kind) eine Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie (oder Ihr Kind) an einer Dehydrierung leiden.
- wenn Ihre Nierenarterie (oder die Ihres Kindes) sich verengt hat.
- wenn Sie (oder Ihr Kind) eine Lebererkrankung haben.
- wenn Sie (oder Ihr Kind) während der Einnahme von Neparvis Halluzinationen, Paranoia oder Veränderungen des Schlafverhaltens wahrnehmen.
- wenn Sie (oder Ihr Kind) eine Hyperkaliämie haben (hoher Kaliumspiegel im Blut).
- wenn Sie (oder Ihr Kind) an einer Herzschwäche leiden, die als NYHA-Klasse IV klassifiziert wurde (Sie sind nicht in der Lage, sich ohne Beschwerden körperlich zu betätigen und können auch im Ruhezustand Symptome haben).

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

Es kann sein, dass Ihr Arzt während der Behandlung mit Neparvis in regelmäßigen Abständen den Kalium- und den Natriumwert in Ihrem Blut überprüft. Zusätzlich könnte Ihr Arzt zu Beginn der Behandlung und bei Erhöhung der Dosis Ihren Blutdruck prüfen.

Kinder (unter einem Jahr)

Die Anwendung bei Kindern unter einem Jahr wird nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung bei Kindern in dieser Altersgruppe vor. Für Kinder, die mehr als 40 kg wiegen, sind Neparvis Filmtabletten verfügbar.

Einnahme von Neparvis zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie (oder Ihr Kind) 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 Neparvis 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 Neparvis beginnen (siehe „Neparvis darf nicht eingenommen werden“). Sollten Sie die Einnahme von Neparvis beenden, warten Sie nach der letzten Neparvis-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 „Neparvis darf nicht eingenommen werden“).
- einige als Statine bezeichnete Arzneimittel, die zur Senkung hoher Cholesterinwerte angewendet werden (z. B. Atorvastatin).
- Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil oder Avanafil, Arzneimittel, die zur Behandlung von Erektionsstörungen oder Lungenhochdruck angewendet werden.
- 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 Neparvis Ihren Arzt oder Apotheker.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie denken, dass Sie (oder Ihr Kind) 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 Neparvis 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

Neparvis 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 Neparvis 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.

Neparvis enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 97 mg/103 mg Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Neparvis 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.

Ihr Arzt (oder der Arzt Ihres Kindes) wird die Anfangsdosis auf Grundlage des Körpergewichts und anderer Faktoren, einschließlich früher eingenommener Arzneimittel, festlegen. Der Arzt wird die Dosis alle 2 bis 4 Wochen anpassen, bis die beste Dosis gefunden ist.

Neparvis sollte zweimal täglich verabreicht werden (einmal morgens und einmal abends).

Wie Sie Neparvis Granulat zubereiten und einnehmen, entnehmen Sie bitte der Anleitung zur Anwendung.

Patienten, die Neparvis 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 (oder Ihr Kind) einnehmen, reduzieren, die Neparvis-Dosis vorübergehend reduzieren oder die Behandlung mit Neparvis vollständig stoppen.

Wenn Sie eine größere Menge von Neparvis eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie (oder Ihr Kind) versehentlich zu viel Neparvis Granulat eingenommen haben (hat) oder eine andere Person Ihr Granulat eingenommen hat. Sollten bei Ihnen (oder Ihrem Kind) starkes Schwindelgefühl und/oder Ohnmacht auftreten, informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt und legen Sie sich hin.

Wenn Sie (oder Ihr Kind) die Einnahme von Neparvis vergessen haben

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

Wenn Sie (oder Ihr Kind) die Einnahme von Neparvis abbrechen

Ein Absetzen der Behandlung mit Neparvis 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 Neparvis ab und begeben Sie sich umgehend in medizinische Behandlung, wenn Sie (oder Ihr Kind) 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, der Symptome wie Schwindelgefühl und Benommenheit verursachen kann (Hypotonie)
- hoher Kaliumspiegel im Blut, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Hyperkaliämie)
- verminderte Nierenfunktion (Nierenfunktionsstörung)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Husten
- Schwindelgefühl
- Durchfall
- niedriger Spiegel roter Blutkörperchen, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Anämie)
- Müdigkeit (Fatigue)
- (akute) Unfähigkeit der Niere, richtig zu arbeiten (Nierenversagen)
- niedriger Kaliumspiegel im Blut, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Hypokaliämie)
- Kopfschmerzen
- Ohnmacht (Synkope)
- Schwäche (Asthenie)
- Übelkeit (Nausea)
- niedriger Blutdruck (Schwindelgefühl, Benommenheit) beim Wechsel von sitzender oder liegender in stehende Position
- Gastritis (Magenschmerzen, Übelkeit)
- Drehschwindel (Vertigo)
- niedriger Blutzuckerspiegel, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Hypoglykämie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- allergische Reaktion mit Ausschlag und Juckreiz (Hypersensitivität)
- Schwindelgefühl beim Wechsel von sitzender in stehende Position (posturaler Schwindel)
- niedriger Natriumspiegel im Blut, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Hyponatriämie)

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Sehen, Hören oder Fühlen von Dingen, die nicht vorhanden sind (Halluzinationen)
- Änderungen im Schlafverhalten (Schlafstörung)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)

- Paranoia

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie (oder Ihr Kind) 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 Neparvis 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.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Packung 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 Neparvis enthält

- Die Wirkstoffe sind: Sacubitril und Valsartan.
 - Jedes Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln (Granulat in einer Kapsel) enthält 4 Granulat (-Körner), äquivalent zu 6,1 mg Sacubitril und 6,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O).
 - Jedes Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln (Granulat in einer Kapsel) enthält 10 Granulat (-Körner), äquivalent zu 15,18 mg Sacubitril und 16,07 mg Valsartan, (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O).
- Die sonstigen Bestandteile des Granulats sind: mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid und Talkum.
- Der Filmüberzug enthält basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Talkum, Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich], Nartiumdodecylsulfat (siehe Ende Abschnitt 2 unter „Neparvis enthält Natrium“).
- Die Bestandteile der Kapselhülle sind Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (nur bei Neparvis 15 mg/16 mg) und Drucktinte.
 - Die Bestandteile der Drucktinte sind Schellack, Propylenglycol, Eisen(III)-oxid (E172), konzentrierte Ammoniaklösung und Kaliumhydroxid.

Wie Neparvis aussieht und Inhalt der Packung

Die Neparvis 6 mg/6 mg Granulat (-Körner) sind weiß bis leicht gelblich, haben eine runde Form, mit einem Durchmesser von etwa 2 mm und werden in einer Kapsel geliefert. Die Kapseln bestehen aus einem weißen Oberteil, gekennzeichnet mit einer roten „04“ und einem transparenten Unterteil, gekennzeichnet mit „NVR“ in Rot. Sowohl auf dem Unter- als auch auf dem Oberteil ist ein Pfeil aufgedruckt.

Die Neparvis 15 mg/16 mg Granulat (-Körner) sind weiß bis leicht gelblich, haben eine runde Form, mit einem Durchmesser von etwa 2 mm und werden in einer Kapsel geliefert. Die Kapseln bestehen aus einem gelben Oberteil, gekennzeichnet mit einer roten „10“ und einem transparenten Unterteil, gekennzeichnet mit „NVR“ in Rot. Sowohl auf dem Unter- als auch auf dem Oberteil ist ein Pfeil aufgedruckt.

Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln und Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln werden in Packungen mit je 60 Kapseln geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

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 Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
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.

Anleitung zur Anwendung von Neparvis 6 mg/6 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln und Neparvis 15 mg/16 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Um sicherzugehen, dass Sie Neparvis Granulat bei Ihrem Kind richtig anwenden, ist es wichtig, dass Sie diesen Anweisungen folgen. Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie Sie dies tun können. Fragen Sie einen von ihnen, wenn Sie irgendwelche Fragen haben.

Das Neparvis Granulat ist in Kapseln enthalten und ist in zwei Stärken verfügbar: 6 mg/6 mg Granulat und 15 mg/16 mg Granulat. Die Kapseln sind in Blisterpackungen verpackt. Sie bekommen entweder eine Stärke oder beide, abhängig von der Dosierung, die Ihr Kind benötigt.

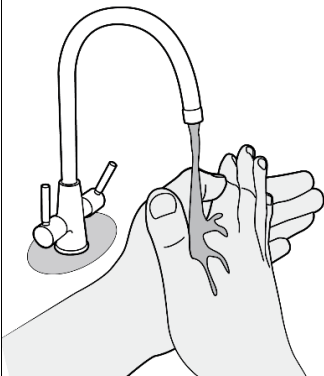
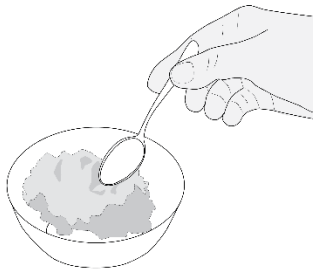
Sie erkennen den Unterschied zwischen den beiden Stärken anhand der Farbe des Kapseloberteils und des Aufdrucks darauf.

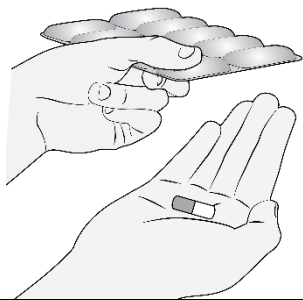
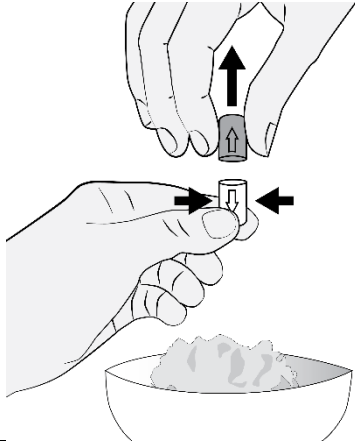
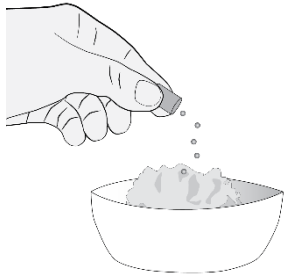

- Kapseln, die 6 mg/6 mg Granulat enthalten, haben ein weißes Oberteil mit aufgedruckter Zahl 04.
- Kapseln, die 15 mg/16 mg Granulat enthalten, haben ein gelbes Oberteil mit aufgedruckter Zahl 10.

Vor der Verabreichung müssen die Kapseln, die Neparvis Granulat enthalten, geöffnet werden.

NICHT die Kapsel als Ganzes schlucken. NICHT die leeren Kapselhüllen schlucken.

Falls Sie beide Stärken des Neparvis Granulats anwenden, vergewissern Sie sich, dass Sie von jeder Stärke die richtige Anzahl an Kapseln anwenden, entsprechend der Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals.

Schritt 1	<ul style="list-style-type: none">• Waschen Sie Ihre Hände und trocknen Sie diese ab.	
Schritt 2	<ul style="list-style-type: none">• Stellen Sie folgende Gegenstände auf eine saubere und ebene Oberfläche:<ul style="list-style-type: none">○ Eine kleine Schale, Tasse oder einen Löffel mit einer kleinen Menge an weicher Nahrung, die das Kind mag.○ Blisterpackung(en) mit Kapseln, die das Neparvis Granulat enthalten.• Prüfen Sie, ob Sie die richtige(n) Stärke(n) des Neparvis Granulats haben.	

Schritt 3	<ul style="list-style-type: none"> • Drücken Sie die Blisterpackung(en), um die Kapsel(n) herauszunehmen. 	
Schritt 4	<p>Um die Kapsel zu öffnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Halten Sie die Kapsel aufrecht (mit dem farbigen Oberteil nach oben), so dass sich das Granulat im Kapselunterteil befindet. • Halten Sie die Kapsel über die weiche Nahrung. • Drücken Sie vorsichtig die Mitte der Kapsel ein und ziehen Sie leicht, um die beiden Enden der Kapsel voneinander zu trennen. Achten Sie darauf, den Inhalt nicht zu verschütten. 	
Schritt 5	<ul style="list-style-type: none"> • Entleeren Sie das gesamte Granulat aus der Kapsel auf die Nahrung. • Vergewissern Sie sich, dass Sie kein Granulat übersehen. <p>Wiederholen Sie die Schritte 4 und 5, wenn Sie mehr als eine Kapseln benötigen, um die verordnete Dosis zu erreichen.</p>	
Schritt 6	<p>Füttern Sie dem Kind die Nahrung mit dem Granulat unverzüglich und achten Sie darauf, dass Ihr Kind alles davon isst.</p> <p>Achten Sie darauf, dass Ihr Kind das Granulat nicht kaut, um Geschmacksänderungen zu vermeiden.</p>	
Schritt 7	Werfen Sie die leeren Kapselhüllen weg.	