

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film  
Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film  
Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

### Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

### Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa)

### Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore bianco violaceo, ovaloide, biconvessa, con bordi smussati, non divisibile, con impresso "NVR" su un lato e "LZ" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 13,1 mm x 5,2 mm.

### Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo pallido, ovaloide, biconvessa, con bordi smussati, non divisibile con impresso "NVR" su un lato e "L1" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 13,1 mm x 5,2 mm.

### Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore rosa chiaro, ovaloide, biconvessa, con bordi smussati, non divisibile, con impresso "NVR" su un lato e "L11" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 15,1 mm x 6,0 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Entresto è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose iniziale raccomandata di Entresto è una compressa da 49 mg/51 mg due volte al giorno, ad eccezione delle condizioni descritte di seguito. La dose deve essere raddoppiata ogni 2-4 settimane fino al raggiungimento della dose ottimale di una compressa da 97 mg/103 mg due volte al giorno, in base alla tollerabilità del paziente (vedere paragrafo 5.1).

Se i pazienti manifestano problemi di tollerabilità (pressione arteriosa sistolica [PAS]  $\leq 95$  mmHg, ipotensione sintomatica, iperkaliemia, disfunzione renale), si raccomanda un aggiustamento della dose dei medicinali somministrati in concomitanza, la temporanea riduzione della dose o l'interruzione di Entresto (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio PARADIGM HF, Entresto è stato somministrato in associazione ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca, al posto di un ACE inibitore o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) (vedere paragrafo 5.1). Vi è una limitata esperienza in pazienti che non stanno assumendo un ACE inibitore o un ARB o che stanno assumendo basse dosi di questi medicinali, pertanto in questi pazienti sono raccomandati un dosaggio iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno e un lento incremento della dose (raddoppio della dose ogni 3-4 settimane) (vedere "Titration" nel paragrafo 5.1).

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livello sierico di potassio  $>5,4$  mmol/l o con PAS  $<100$  mmHg (vedere paragrafo 4.4). Una dose iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno deve essere considerata per i pazienti con PAS da  $\geq 100$  a 110 mmHg.

Entresto non deve essere somministrato in associazione con un ACE inibitore o un ARB. A causa del rischio potenziale di angioedema quando è utilizzato in concomitanza con un ACE inibitore, non deve essere iniziato per almeno 36 ore dopo la sospensione della terapia con ACE inibitore (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Il valsartan contenuto in Entresto ha una biodisponibilità maggiore rispetto al valsartan in altre formulazioni in compressa in commercio (vedere paragrafo 5.2).

Nel caso venga dimenticata una dose, il paziente deve assumere la dose successiva quando previsto. La divisione o la frantumazione delle compresse non sono raccomandate.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

La dose deve essere in linea con la funzione renale del paziente anziano.

##### *Compromissione renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (Velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Una dose iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno deve essere considerata nei pazienti con moderata compromissione renale (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Poiché c'è una esperienza clinica molto limitata in pazienti con grave compromissione renale (eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 5.1), Entresto deve essere usato con cautela e si raccomanda una dose iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno. Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di Entresto non è raccomandato.

### *Compromissione epatica*

Non è richiesto un aggiustamento della dose quando Entresto è somministrato a pazienti con lieve compromissione epatica (classificazione Child-Pugh A). Vi è una limitata esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica moderata (classificazione Child-Pugh B) o con valori di AST/ALT più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Entresto deve essere usato con cautela in questi pazienti e la dose iniziale raccomandata è 24 mg/26 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Entresto è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi (classificazione Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Entresto in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Entresto può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere di acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Uso concomitante di ACE inibitori (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Entresto non deve essere somministrato fino a 36 ore dopo la sospensione della terapia con ACE inibitore.
- Storia nota di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitore o ARB (vedere paragrafo 4.4).
- Angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.4).
- Uso concomitante di medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafo 4.2).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

- L'associazione di sacubitril/valsartan con un ACE inibitore è controindicata a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Sacubitril/valsartan non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).
- L'associazione di sacubitril/valsartan con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). L'associazione di sacubitril/valsartan con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
- Entresto contiene valsartan e pertanto non deve essere co-somministrato con un altro medicinale contenente ARB (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Ipotensione

Il trattamento non deve essere iniziato a meno che il valore della PAS sia  $\geq 100$  mmHg. I pazienti con PAS  $< 100$  mmHg non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1). Sono stati riportati casi di ipotensione sintomatica in pazienti trattati con sacubitril/valsartan durante gli studi clinici (vedere paragrafo 4.8), specialmente in pazienti di età  $\geq 65$  anni, in pazienti con malattia renale e in pazienti con bassa PAS ( $< 112$  mmHg). Quando si inizia la terapia o durante la titolazione della dose di sacubitril/valsartan, la pressione del sangue deve essere monitorata di routine. Se si verifica ipotensione, si raccomanda una temporanea riduzione della dose o la sospensione di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.2). Si deve considerare un aggiustamento del dosaggio dei diuretici, degli antipertensivi concomitanti e il trattamento di altre cause di ipotensione (es. ipovolemia). È più probabile che l'ipotensione sintomatica insorga se il paziente è stato volume depleto, es. da terapia diuretica, restrizioni saline dietetiche, diarrea o vomito. La deplezione di sodio e/o volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con sacubitril/valsartan, tuttavia, tale azione correttiva deve essere attentamente valutata rispetto al rischio di un sovraccarico di volume.

### Compromissione della funzione renale

La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve comprendere sempre l'esame della funzione renale. I pazienti con compromissione renale da lieve a moderata sono più a rischio di sviluppare ipotensione (vedere paragrafo 4.2). C'è un'esperienza clinica molto limitata in pazienti con grave compromissione renale (GFR stimata  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e questi pazienti possono presentare il rischio più elevato di ipotensione (vedere paragrafo 4.2). Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di sacubitril/valsartan non è raccomandato.

### Peggioramento della funzione renale

L'uso di sacubitril/valsartan può essere associato a una diminuzione della funzione renale. Il rischio può essere ulteriormente aumentato dalla disidratazione o dall'uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.5). La riduzione della dose deve essere considerata nei pazienti che sviluppano una diminuzione clinicamente significativa della funzione renale.

### Iperkaliemia

Il trattamento non deve essere iniziato se il livello sierico di potassio è  $> 5,4$  mmol/l. L'uso di sacubitril/valsartan può essere associato a un aumento del rischio di iperkaliemia, anche se può verificarsi ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico, specialmente nei pazienti che presentano fattori di rischio come compromissione renale, diabete mellito o ipoadosteronismo o sono in dieta ad alto contenuto di potassio o in trattamento con antagonisti dei mineralcorticoidi (vedere paragrafo 4.2). Se i pazienti manifestano un'iperkaliemia clinicamente rilevante, si raccomanda l'aggiustamento della dose dei medicinali concomitanti o la temporanea riduzione della dose o la sospensione. Se il livello di potassio sierico è  $> 5,4$  mmol/l, si deve considerare l'interruzione.

### Angioedema

È stato riportato angioedema in pazienti trattati con sacubitril/valsartan. Se si manifesta angioedema, sacubitril/valsartan deve essere immediatamente sospeso e si deve instaurare una terapia appropriata e il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi. Non deve essere somministrato di nuovo. In casi di angioedema confermato dove il gonfiore è stato limitato al viso e alle labbra, in generale la condizione si è risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a edema della laringe può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie aeree, si deve subito somministrare una terapia appropriata, es. soluzione di adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) per via sottocutanea e/o misure necessarie per assicurare la pervietà delle vie aeree.

Non sono stati studiati pazienti con una precedente storia di angioedema. Poiché essi possono essere a maggior rischio di angioedema, si raccomanda cautela se sacubitril/valsartan è usato in questi pazienti. Sacubitril/valsartan è controindicato in pazienti con una storia nota di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitore o ARB o con angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti di razza nera hanno una maggiore suscettibilità a sviluppare angioedema (vedere paragrafo 4.8).

#### Pazienti con stenosi dell'arteria renale

Sacubitril/valsartan può aumentare i livelli di urea ematica e di creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale o unilaterale dell'arteria renale. In pazienti con stenosi dell'arteria renale si richiede cautela e si raccomanda il monitoraggio della funzione renale.

#### Pazienti con classificazione funzionale NYHA IV

Si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con sacubitril/valsartan nei pazienti con classificazione funzionale NYHA IV a causa della limitata esperienza clinica in questa popolazione.

#### Peptide natriuretico di tipo B (BNP)

Il BNP non è un marcatore adeguato dell'insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan perché è un substrato della neprilisina (vedere paragrafo 5.1).

#### Pazienti con compromissione epatica

Vi è una limitata esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica moderata (classificazione Child-Pugh B) o con valori di AST/ALT più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. In questi pazienti, l'esposizione può essere aumentata e la sicurezza non è stabilita. Pertanto si raccomanda cautela quando è usato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Sacubitril/valsartan è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica, cirrosi biliare o colestasi (classificazione Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

#### Disturbi psichiatrici

Eventi di natura psichiatrica come allucinazioni, paranoia e disturbi del sonno, nel contesto di eventi psicotici, sono stati associati all'uso di sacubitril/valsartan. Se un paziente manifesta tali eventi, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con sacubitril/valsartan.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni con conseguente controindicazione

##### *ACE inibitori*

L'uso concomitante di sacubitril/valsartan e ACE inibitori è controindicato in quanto l'inibizione concomitante della neprilisina (NEP) e dell'ACE può aumentare il rischio di angioedema. Sacubitril/valsartan non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. La terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

### *Aliskiren*

L'uso concomitante di sacubitril/valsartan e medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.3). L'associazione di sacubitril/valsartan con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La combinazione di sacubitril/valsartan con aliskiren è potenzialmente associata a una maggiore frequenza di eventi avversi come ipotensione, iperkaliemia e diminuzione della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Interazioni con conseguente uso concomitante non raccomandato

Sacubitril/valsartan contiene valsartan e pertanto non deve essere co-somministrato con un altro medicinale contenente ARB (vedere paragrafo 4.4).

### Interazioni che richiedono precauzioni

#### *Substrati di OATP1B1 e OATP1B3, es. statine*

Dati *in vitro* indicano che sacubitril inibisce i trasportatori OATP1B1 e OATP1B3. Entresto può pertanto aumentare l'esposizione sistemica dei substrati di OATP1B1 e OATP1B3 come le statine. La co-somministrazione di sacubitril/valsartan ha aumentato la C<sub>max</sub> di atorvastatina e dei suoi metaboliti fino a 2 volte e l'AUC fino a 1,3 volte. Si deve prestare cautela quando sacubitril/valsartan è co-somministrato con le statine. Quando simvastatina e Entresto sono stati co-somministrati, non sono state osservate interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti.

#### *Inibitori della PDE5 incluso sildenafil*

In pazienti con ipertensione l'aggiunta di una dose singola di sildenafil a sacubitril/valsartan allo stato stazionario è stata associata a una riduzione della pressione arteriosa significativamente maggiore rispetto alla sola somministrazione di sacubitril/valsartan. Pertanto si deve prestare cautela quando si inizia sildenafil o un altro inibitore della PDE5 in pazienti trattati con sacubitril/valsartan.

#### *Potassio*

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (triamterene, amiloride), di antagonisti dei mineralcorticoidi (es. spironolattone, eplerenone), di integratori del potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti (come eparina) può portare ad aumenti del potassio e della creatinina sierica. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico se sacubitril/valsartan è co-somministrato con questi agenti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2)*

In pazienti anziani, in pazienti volume depleti (inclusi quelli in terapia con diuretici) o in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso concomitante di sacubitril/valsartan e FANS può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale. Pertanto si raccomanda il monitoraggio della funzione renale quando si inizia o si modifica il trattamento di sacubitril/valsartan in pazienti che stanno assumendo in concomitanza FANS (vedere paragrafo 4.4).

#### *Litio*

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sacubitril/valsartan incluso, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Pertanto, questa associazione non è raccomandata. Se l'uso dell'associazione risultasse necessario, si raccomanda un monitoraggio accurato dei livelli sierici di litio. Se si utilizza anche un diuretico, il rischio di tossicità del litio potrebbe essere ulteriormente incrementato.

### *Furosemide*

La co-somministrazione di sacubitril/valsartan e furosemide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di sacubitril/valsartan ma ha ridotto la  $C_{max}$  e l'AUC della furosemide del 50% e del 28%, rispettivamente. Mentre non c'è stato alcun cambiamento rilevante del volume delle urine, l'escrezione urinaria di sodio è stata ridotta entro 4 ore e 24 ore dopo la co-somministrazione. La dose media giornaliera di furosemide è rimasta invariata dal basale fino alla fine dello studio PARADIGM HF nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan.

### *Nitrati, es. nitroglicerina*

Non vi è stata interazione farmacologica tra sacubitril/valsartan e nitroglicerina somministrata per via endovenosa per quanto riguarda la riduzione della pressione arteriosa. La co-somministrazione di nitroglicerina e sacubitril/valsartan è stata associata a una differenza di trattamento di 5 battiti/minuto nella frequenza cardiaca rispetto alla somministrazione della sola nitroglicerina. Un simile effetto sulla frequenza cardiaca si può manifestare quando sacubitril/valsartan è co-somministrato con nitrati sublinguali, orali o transdermici. In generale non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

### *Trasportatori OATP1B1 e OATP1B3*

Il metabolita attivo di sacubitril (LBQ657) e valsartan sono substrati di OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3; valsartan è anche substrato di MRP2. Pertanto la co-somministrazione di sacubitril/valsartan con inibitori di OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (es. rifampicina, ciclosporina), OAT1 (es. tenofovir, cidofovir) o di MRP2 (es. ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica di LBQ657 o di valsartan. Si deve prestare appropriata attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi medicinali.

### *Metformina*

La co-somministrazione di sacubitril/valsartan e metformina ha ridotto sia la  $C_{max}$  sia l'AUC di metformina del 23%. La rilevanza clinica di queste evidenze non è nota. Pertanto, quando si inizia la terapia con sacubitril/valsartan in pazienti in trattamento con metformina, si deve valutare lo stato clinico del paziente.

### Interazioni non significative

Non sono state osservate interazioni tra farmaci clinicamente rilevanti quando sacubitril/valsartan è stato co-somministrato con digossina, warfarin, idroclorotiazide, amlodipina, omeprazolo, carvedilolo o una combinazione di levonorgestrel/etinil estradiolo.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

L'uso di sacubitril/valsartan non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

### *Valsartan*

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con ARBs, un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ARB. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ARBs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che l'esposizione alla terapia con ARBs durante il secondo e terzo trimestre induce tossicità fetale nell'uomo (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia).



Se dovesse verificarsi un'esposizione ad ARBs dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ARBs devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafo 4.3).

#### *Sacubitril*

Non vi sono dati sull'uso di sacubitril in donne in gravidanza. Studi in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

#### *Sacubitril/valsartan*

Non vi sono dati sull'uso di sacubitril/valsartan in donne in gravidanza. Studi in animali con sacubitril/valsartan hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

#### Allattamento

Non è noto se sacubitril/valsartan sia escreto nel latte materno. I componenti di Entresto, sacubitril e valsartan, sono stati escreti nel latte di ratti che allattano (vedere paragrafo 5.3). A causa del potenziale rischio di reazioni avverse in neonati/infanti allattati, questo non è raccomandato durante l'allattamento. Si deve decidere se rinunciare all'allattamento al seno o sospendere la somministrazione di Entresto durante l'allattamento, tenendo in considerazione l'importanza del trattamento con sacubitril/valsartan per la madre.

#### Fertilità

Non vi sono dati disponibili sull'effetto di sacubitril/valsartan sulla fertilità umana. Non è stata dimostrata alcuna compromissione della fertilità in studi con il medicinale nei ratti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Sacubitril/valsartan altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve considerare che possono occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate durante il trattamento con sacubitril/valsartan sono state ipotensione (17,6%), iperkaliemia (11,6%) e compromissione renale (10,1%) (vedere paragrafo 4.4). È stato riportato angioedema in pazienti trattati con sacubitril/valsartan (0,5%) (vedere la descrizione di eventi avversi selezionati).

## Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in ordini di frequenza, partendo dalle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1** Elenco delle reazioni avverse

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Termine preferito</b>	<b>Categoria di frequenza</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Anemia	Comune
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Ipersensibilità	Non comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Iperkaliemia*	Molto comune
	Ipokaliemia	Comune
	Ipoglicemia	Comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiro	Comune
	Cefalea	Comune
	Sincope	Comune
	Capogiro posturale	Non comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Vertigini	Comune
<b>Patologie vascolari</b>	Ipotensione*	Molto comune
	Ipotensione ortostatica	Comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse	Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
	Gastrite	Comune
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito	Non comune
	Eruzione cutanea	Non comune
	Angioedema*	Non comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Compromissione renale*	Molto comune
	Insufficienza renale (insufficienza renale, insufficienza renale acuta)	Comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Affaticamento	Comune
	Astenia	Comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Allucinazioni**	Raro
	Disturbi del sonno	Raro
	Paranoia	Molto raro

\*Vedere la descrizione di reazioni avverse selezionate

\*\*Allucinazioni visive ed uditive incluse

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Angioedema*

Angioedema è stato riportato in pazienti trattati con sacubitril/valsartan. Nello studio PARADIGM-HF, angioedema è stato riportato nello 0,5% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati con enalapril. Una maggiore incidenza di angioedema è stata osservata nei pazienti di razza nera trattati con sacubitril/valsartan (2,4%) e enalapril (0,5%) (vedere paragrafo 4.4).

### *Iperkaliemia e potassio sierico*

Nello studio PARADIGM-HF, iperkaliemia e concentrazioni di potassio sierico >5,4 mmol/l sono state riportate nell'11,6% e nel 19,7% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan e nel 14,0% e nel 21,1% dei pazienti trattati con enalapril, rispettivamente.

### *Pressione arteriosa*

Nello studio PARADIGM-HF, ipotensione e pressione arteriosa sistolica bassa clinicamente rilevante (<90 mmHg e diminuzione dal basale >20 mmHg) sono state riportate nel 17,6% e nel 4,76% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto all'11,9% e il 2,67% dei pazienti trattati con enalapril, rispettivamente.

### *Compromissione renale*

Nello studio PARADIGM-HF, una compromissione renale è stata riportata nel 10,1% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan e nell'11,5% dei pazienti trattati con enalapril.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. Una dose singola di 583 mg di sacubitril/617 mg di valsartan e dosi multiple di Entresto 437 mg di sacubitril/463 mg di valsartan (14 giorni) sono state studiate in volontari sani e sono state ben tollerate.

Il sintomo più probabile di un sovradosaggio è l'ipotensione, a causa dell'effetto di riduzione pressoria di sacubitril/valsartan. Si deve fornire un trattamento sintomatico.

È improbabile che il medicinale sia rimosso dall'emodialisi a causa del forte legame con le proteine (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBs), altre associazioni, codice ATC: C09DX04

### Meccanismo d'azione

Sacubitril/valsartan mostra di possedere il meccanismo di azione di un inibitore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina mediante l'inibizione simultanea della neprilisina (endopeptidasi neutra, NEP) tramite LBQ657, il metabolita attivo del profarmaco sacubitril, e mediante il blocco del recettore dell'angiotensina II tipo-1 (AT1) tramite valsartan. I benefici cardiovascolari complementari di sacubitril/valsartan in pazienti con insufficienza cardiaca sono attribuiti all'incremento dei peptidi degradati dalla neprilisina, come i peptidi natriuretici (NP), tramite LBQ657 e alla simultanea inibizione degli effetti dell'angiotensina II, tramite valsartan. I NP esercitano i loro effetti mediante l'attivazione dei recettori legati alla membrana accoppiati all'enzima guanilil ciclasi, causando un aumento delle concentrazioni del secondo messaggero, guanosina monofosfato ciclica (cGMP), che può portare a vasodilatazione, natriuresi e diuresi, aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso ematico renale, inibizione del rilascio di renina e di aldosterone, riduzione dell'attività simpatica ed effetti antiipertrofici e antifibrotici.

Valsartan inibisce gli effetti dannosi cardiovascolari e renali dell'angiotensina II mediante il blocco selettivo del recettore AT1 e inibisce anche il rilascio di aldosterone dipendente dall'angiotensina II. Ciò previene l'attivazione mantenuta nel tempo del sistema renina-angiotensina-aldosterone che potrebbe provocare vasocostrizione, ritenzione di sodio renale e di fluidi, attivazione della crescita cellulare e proliferazione e, di conseguenza, rimodellamento cardiovascolare disadattivo.

### Effetti farmacodinamici

Gli effetti farmacodinamici di sacubitril/valsartan sono stati valutati dopo somministrazioni di dosi singole e multiple in soggetti sani e in pazienti con insufficienza cardiaca e sono coerenti con l'inibizione simultanea della neprilisina e con il blocco del RAAS. In uno studio controllato verso valsartan della durata di 7 giorni in pazienti con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), la somministrazione di sacubitril/valsartan ha determinato un incremento iniziale della natriuresi, un aumento del cGMP nelle urine e una diminuzione dei livelli plasmatici del peptide natriuretico proatriale medio-regionale (MR-proANP) e del frammento N terminale del pro-ormone del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) rispetto a valsartan. In uno studio della durata di 21 giorni in pazienti con HFrEF, sacubitril/valsartan ha aumentato significativamente l'ANP e il cGMP urinario e il cGMP plasmatico, e ha diminuito il NT-proBNP plasmatico, l'aldosterone e l'endotelina-1 rispetto al basale. Il recettore AT1 è stato anche bloccato, come evidenziato dall'aumento dell'attività della renina plasmatica e delle concentrazioni della renina nel plasma. Nello studio PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan ha diminuito il NT-proBNP plasmatico e aumentato il BNP plasmatico e il cGMP urinario rispetto a enalapril. Il BNP non è un marcatore adeguato dell'insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan perchè il BNP è un substrato della neprilisina (vedere paragrafo 4.4). Il NT-proBNP non è un substrato della neprilisina e di conseguenza è un marcatore più adeguato.

In uno studio clinico approfondito sul QTc in soggetti sani di sesso maschile, dosi singole di sacubitril/valsartan 194 mg di sacubitril/206 mg di valsartan e 583 mg di sacubitril/617 mg di valsartan non hanno avuto effetto sulla ripolarizzazione cardiaca.

La neprilisina è uno dei molteplici enzimi coinvolti nella clearance dell'amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ) dal tessuto cerebrale e dal fluido cerebrospinale (CSF). La somministrazione di sacubitril/valsartan 194 mg di sacubitril/206 mg di valsartan una volta al giorno per due settimane in soggetti sani è stata associata a un aumento della  $A\beta$ 1-38 nel CSF rispetto al placebo; non ci sono state modifiche delle concentrazioni di  $A\beta$ 1-40 e 1-42 nel CSF. Non è nota la rilevanza clinica di queste evidenze (vedere paragrafo 5.3).

### Efficacia e sicurezza clinica

I dosaggi di 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg e 97 mg/103 mg sono indicati in alcune pubblicazioni come 50 mg, 100 mg e 200 mg.

#### *PARADIGM-HF*

PARADIGM-HF, lo studio pilota di fase 3, era uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco su 8.442 pazienti che ha confrontato sacubitril/valsartan rispetto a enalapril, entrambi somministrati a pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica, classe NYHA II-IV e ridotta frazione di eiezione (frazione di eiezione ventricolare [LVEF]  $\leq 40\%$ , corretta successivamente a  $\leq 35\%$ ) in aggiunta ad altra terapia per l'insufficienza cardiaca. L'obiettivo primario era un obiettivo composito di morte cardiovascolare (CV) o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HF). I pazienti con PAS  $< 100$  mmHg, grave compromissione renale (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e grave compromissione epatica sono stati esclusi allo screening e pertanto non sono stati studiati prospetticamente.

Prima di partecipare allo studio, i pazienti sono stati trattati con la terapia standard che comprendeva ACE inibitori/ARB (>99%), beta bloccanti (94%), antagonisti dei mineralcorticoidi (58%) e diuretici (82%). La durata media del follow-up è stata 27 mesi e i pazienti sono stati trattati fino a 4,3 anni.

Ai pazienti è stato richiesto di interrompere la terapia in corso con ACE inibitore o con ARB e di entrare in un periodo di run-in sequenziale in singolo cieco durante il quale i pazienti sono stati trattati con enalapril 10 mg due volte al giorno, seguito da un trattamento in singolo cieco con sacubitril/valsartan 100 mg due volte al giorno, con l'incremento della dose a 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.8 per le sospensioni durante questo periodo). I pazienti sono stati quindi randomizzati nel periodo in doppio cieco dello studio durante il quale sono stati trattati con sacubitril/valsartan 200 mg o con enalapril 10 mg due volte al giorno [sacubitril/valsartan (n=4.209); enalapril (n=4.233)].

L'età media della popolazione studiata era 64 anni e il 19% era di età pari o superiore ai 75 anni. Al momento della randomizzazione, il 70% dei pazienti era di classe NYHA II, il 24% di classe III e lo 0,7% di classe IV. La LVEF media era 29% e ci sono stati 963 pazienti (11,4%) con una LVEF basale >35% e ≤40%.

Nel gruppo di trattamento con sacubitril/valsartan, alla fine dello studio il 76% dei pazienti è rimasto in trattamento con la dose ottimale di 200 mg due volte al giorno (dose media giornaliera di 375 mg). Nel gruppo di trattamento con enalapril, alla fine dello studio il 75% dei pazienti è rimasto in trattamento con la dose ottimale di 10 mg due volte al giorno (dose media giornaliera di 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan è stato superiore a enalapril, riducendo il rischio di morte cardiovascolare e le ospedalizzazioni da insufficienza cardiaca al 21,8% rispetto al 26,5% per i pazienti trattati con enalapril. La riduzione assoluta del rischio è stata del 4,7% per l'endpoint composito di morte CV o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HF), 3,1% per il solo componente morte CV e 2,8% per il solo componente prima ospedalizzazione per HF. La riduzione del rischio relativo è stata del 20% rispetto a enalapril (vedere Tabella 2). Questo effetto è stato osservato precocemente e si è mantenuto durante la durata dello studio (vedere Figura 1). Entrambi i componenti hanno contribuito alla riduzione del rischio. La morte improvvisa rappresentava il 45% delle morti cardiovascolari ed è stata ridotta del 20% nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (HR 0,80, p=0,0082). L'insufficienza di pompa rappresentava il 26% delle morti cardiovascolari ed è stata ridotta del 21% nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (HR 0,79, p=0,0338).

Questa riduzione del rischio è stata osservata in modo costante in tutti i sottogruppi compresi genere, età, razza, provenienza geografica, classe NYHA (II/III), frazione di eiezione, funzione renale, storia di diabete o di ipertensione, precedente terapia per l'insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale.

Sacubitril/valsartan ha migliorato la sopravvivenza con una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause del 2,8% (sacubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). La riduzione del rischio relativo è stata del 16% rispetto a enalapril (vedere Tabella 2).

**Tabella 2 Effetto del trattamento sull'endpoint primario composto, sui suoi componenti e sulla mortalità per tutte le cause nel corso di un follow-up mediano di 27 mesi**

	<b>Sacubitril/valsartan</b> N=4,187 <sup>#</sup> n (%)	<b>Enalapril</b> N=4,212 <sup>#</sup> n (%)	<b>Hazard ratio</b> (IC 95%)	<b>Riduzione del rischio relativo</b>	<b>p-value ***</b>
Endpoint primario composto di morte CV e di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca*	914 (21,83)	1,117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Componenti individuali dell'endpoint primario composto</b>					
Morte CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Endpoint secondario</b>					
Mortalità per tutte le cause	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

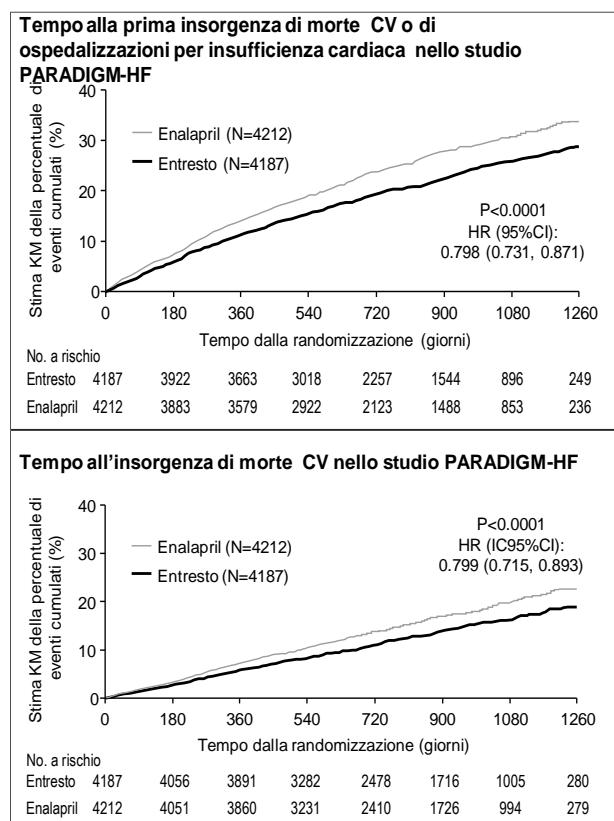
\*L'endpoint primario era definito come il tempo al primo evento di morte CV o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

\*\*La morte CV comprende tutti i pazienti deceduti fino alla data limite indipendentemente da precedente ospedalizzazione.

\*\*\* p-value 1-coda

<sup>#</sup> Serie complete di analisi

**Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario composto e per il componente morte CV**



## **TITRATION**

TITRATION era uno studio di sicurezza e tollerabilità della durata di 12 settimane condotto in 538 pazienti con insufficienza cardiaca cronica (classe NYHA II-IV) e disfunzione sistolica (frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$ ) mai trattati con terapia con ACE inibitore o ARB o in trattamento con dosi diverse di ACE inibitori o ARB prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di sacubitril/valsartan di 50 mg due volte al giorno e sono stati titolati fino a 100 mg due volte al giorno, quindi alla dose ottimale di 200 mg al giorno con uno schema di titolazione di 3 settimane o di 6 settimane.

Un numero maggiore di pazienti che non erano mai stati trattati con precedente terapia con ACE inibitore o ARB o che erano in terapia con basse dosi (equivalente a  $<10$  mg di enalapril/die), sono stati in grado di raggiungere e mantenere la dose di 200 mg di sacubitril/valsartan quando l'aumento della dose era stato raggiunto in 6 settimane (84,8%) rispetto a 3 settimane (73,6%). Complessivamente, il 76% dei pazienti ha raggiunto e mantenuto la dose ottimale di sacubitril/valsartan di 200 mg due volte al giorno senza alcuna interruzione della dose o riduzione del dosaggio per 12 settimane.

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con sacubitril/valsartan in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il valsartan contenuto in sacubitril/valsartan è più biodisponibile rispetto al valsartan in altre formulazioni in compresse disponibili in commercio; il quantitativo di 26 mg, 51 mg e 103 mg di valsartan in sacubitril/valsartan è equivalente a 40 mg, 80 mg e 160 mg di valsartan in altre formulazioni in compresse disponibili in commercio, rispettivamente.

## Assorbimento

Dopo somministrazione orale, sacubitril/valsartan si dissocia in valsartan e nel profarmaco sacubitril. Sacubitril è ulteriormente metabolizzato a LBQ657, il metabolita attivo. Questi raggiungono il picco di concentrazione plasmatica in 2 ore, 1 ore e 2 ore, rispettivamente. Si stima che la biodisponibilità assoluta orale di sacubitril e di valsartan sia più del 60% e del 23%, rispettivamente.

A seguito della duplice somministrazione giornaliera di sacubitril/valsartan, i livelli allo stato stazionario di sacubitril, LBQ657 e valsartan sono raggiunti in tre giorni. Allo stato stazionario, sacubitril e valsartan non si accumulano in modo significativo, mentre LBQ657 ha un accumulo di 1,6 volte. La somministrazione con il cibo non ha un impatto clinicamente significativo sulle esposizioni sistemiche di sacubitril, LBQ657 e valsartan. Sacubitril/valsartan può pertanto essere somministrato con o senza cibo.

## Distribuzione

Sacubitril, LBQ657 e valsartan sono altamente legati alle proteine plasmatiche (94-97%). Sulla base del confronto tra l'esposizione nel plasma e nel CSF, LBQ657 attraversa la barriera ematoencefalica in misura limitata (0,28%). Il volume medio apparente di distribuzione di valsartan e di sacubitril è stato da 75 litri a 103 litri, rispettivamente.

## Biotrasformazione

Sacubitril è prontamente convertito a LBQ657 mediante le carboxilesterasi 1b e 1c; LBQ657 non è ulteriormente metabolizzato in modo significativo. Valsartan è minimamente metabolizzato in quanto solo circa il 20% della dose viene recuperata in forma di metaboliti. Un metabolita idrossilato di valsartan è stato identificato nel plasma a basse concentrazioni ( $<10\%$ ).

Poichè il metabolismo di sacubitril e di valsartan mediato dall'enzima CYP450 è minimo, non è previsto che la farmacocinetica sia influenzata dalla co-somministrazione con medicinali che abbiano effetto sugli enzimi del CYP450.

Studi sul metabolismo *in vitro* indicano che il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del CYP450 è basso poichè il metabolismo di sacubitril/valsartan mediato dagli enzimi CYP450 è limitato. Sacubitril/valsartan non induce o inibisce gli enzimi CYP450.

### Eliminazione

Dopo somministrazione orale, il 52-68% di sacubitril (principalmente come LBQ657) e circa il 13% di valsartan e dei suoi metaboliti sono escreti nelle urine; il 37-48% di sacubitril (principalmente come LBQ657) e l'86% di valsartan e dei suoi metaboliti sono escreti nelle feci.

Sacubitril, LBQ657 e valsartan sono eliminati dal plasma con un tempo di dimezzamento di eliminazione medio ( $T_{1/2}$ ) di circa 1,43 ore, 11,48 ore e 9,90 ore, rispettivamente.

### Linearità/Non linearità

Le farmacocinetiche di sacubitril, LBQ657 e valsartan sono state approssimativamente lineari nell'ambito di un intervallo di dose di sacubitril/valsartan da 24 mg di sacubitril/26 mg di valsartan a 97 mg di sacubitril/103 mg di valsartan.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Nei soggetti di età superiore ai 65 anni, l'esposizione a LBQ657 e a valsartan è aumentata del 42% e del 30%, rispettivamente, rispetto a soggetti più giovani.

#### *Compromissione della funzione renale*

È stata osservata una correlazione tra la funzione renale e l'esposizione sistemica di LBQ657 in pazienti con compromissione renale da lieve a grave. L'esposizione di LBQ657 in pazienti con compromissione renale moderata ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) e severa ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) è stata 1,4 volte e 2,2 volte superiore in confronto a pazienti con compromissione renale lieve ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), che è il gruppo più ampio di pazienti arruolato nello studio PARADIGM-HF). L'esposizione di valsartan è risultata simile in pazienti con compromissione renale moderata e severa in confronto a pazienti con lieve compromissione renale lieve. Non sono stati condotti studi nei pazienti sottoposti a dialisi. Tuttavia LBQ657 e valsartan si legano ampiamente alle proteine plasmatiche e pertanto è improbabile che possano essere eliminati in modo efficace dalla dialisi.

#### *Compromissione della funzione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve e a moderata, l'esposizione a sacubitril è aumentata di 1,5 e di 3,4 volte, quella di LBQ657 è aumentata di 1,5 e 1,9 volte e quella di valsartan è aumentata di 1,2 e 2,1 volte, rispettivamente, in confronto a soggetti sani. Tuttavia, in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, le esposizioni di concentrazioni libere di LBQ657 sono aumentate di 1,47 e di 3,08 volte, rispettivamente, e le esposizioni di concentrazioni libere di valsartan sono aumentate di 1,09 e di 2,20 volte, rispettivamente in confronto a soggetti sani. Sacubitril/valsartan non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Effetto legato al genere*

La farmacocinetica di sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 e valsartan) è risultata simile tra soggetti di sesso maschile e femminile.



### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici (inclusi gli studi con i componenti sacubitril e valsartan e/o sacubitril/valsartan) non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità.

#### Fertilità, riproduzione e sviluppo

Il trattamento di sacubitril/valsartan durante la fase di organogenesi ha determinato un aumento della mortalità embriofetale nel ratto a dosi  $\geq 49$  mg di sacubitril/51 mg di valsartan/kg/die ( $\leq 0,72$  volte la massima dose raccomandata nell'uomo [MRHD] sulla base dell'AUC) e nel coniglio a dosi  $\geq 4,9$  mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die (2 e 0,03 volte la MRHD sulla base dell'AUC di valsartan e di LBQ657, rispettivamente). È teratogeno sulla base di una bassa incidenza di idrocefalia fetale, associata a dosi tossiche per la madre, che è stata osservata nel coniglio a una dose di sacubitril/valsartan  $\geq 4,9$  mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die. Anomalie cardiovascolari (principalmente cardiomegalia) sono state osservate nei feti di coniglio a dose non tossica per la madre (1,46 mg di sacubitril/1,54 mg di valsartan/kg/die). Un lieve aumento di due variazioni scheletriche fetali (sternebro deforme, ossificazione bipartita dello sternebro) è stato osservato in conigli a una dose di sacubitril/valsartan di 4,9 mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die. Gli effetti avversi embriofetali di sacubitril/valsartan sono attribuiti all'attività di antagonista del recettore dell'angiotensina (vedere paragrafo 4.6).

Il trattamento con sacubitril durante la fase di organogenesi ha determinato mortalità embriofetale e tossicità embriofetale (riduzione del peso corporeo fetale e malformazioni scheletriche) nel coniglio a dosi associate a tossicità per la madre (500 mg/kg/die; 5,7 volte la MRHD sulla base dell'AUC di LBQ657). Un lieve ritardo generalizzato di ossificazione è stato osservato a dosi  $> 50^0$  mg/kg/die. Questa evidenza non è considerata come avversa. Non è stata osservata nessuna evidenza di tossicità embriofetale o di teratogenicità nel ratto trattato con sacubitril. Il livello senza effetti avversi osservati di tipo embriofetale (NOAEL) per sacubitril è stato di almeno 750 mg/kg/die nel ratto e 200 mg/kg/die nel coniglio (2,2 volte la MRHD sulla base dell'AUC di LBQ657).

Studi sullo sviluppo pre e post natale nel ratto condotti con alte dosi di sacubitril fino a 750 mg/kg/die (2,2 volte la MRHD sulla base dell'AUC) e con dosi di valsartan fino a 600 mg/kg/die (0,86 volte la MRHD sulla base dell'AUC) indicano che il trattamento con sacubitril/valsartan durante l'organogenesi, la gravidanza e l'allattamento può influenzare lo sviluppo e la sopravvivenza della prole.

#### Altre evidenze precliniche

##### *Sacubitril/valsartan*

Gli effetti di sacubitril/valsartan sulle concentrazioni di amiloide- $\beta$  nel CSF e nel tessuto cerebrale sono stati valutati in scimmie cynomolgus giovani (2-4 anni) trattate con sacubitril/valsartan (24 mg di sacubitril/26 mg di valsartan/kg/die) per due settimane. In questo studio, la clearance della A $\beta$  nel CSF in scimmie cynomolgus era ridotta, con aumento dei livelli di A $\beta$ 1-40, 1-42 e 1-38 nel CSF; non vi era un corrispondente aumento dei livelli di A $\beta$  a livello cerebrale. Non sono stati osservati aumenti di A $\beta$ 1-40 e di 1-42 nel CSF in uno studio nell'uomo su volontari sani della durata di due settimane (vedere paragrafo 5.1). Inoltre in uno studio tossicologico in scimmie cynomolgus trattate con sacubitril/valsartan alla dose di 146 mg di sacubitril/154 mg di valsartan/kg/die per 39 settimane, non c'è stata evidenza di presenza di placche di amiloide nel tessuto cerebrale. Il contenuto di amiloide non è stato tuttavia misurato quantitativamente in questo studio.

### *Sacubitril*

In ratti giovani trattati con sacubitril (da 7 a 70 giorni dopo la nascita), c'è stata una riduzione dello sviluppo della massa ossea e della crescita ossea correlata all'età. Uno studio in ratti adulti ha mostrato solo un minimo effetto transitorio inibitorio sulla densità minerale ossea ma non su qualsiasi altro parametro relativo alla crescita ossea, che suggerisce che non ci sia alcun effetto rilevante di sacubitril sull'osso nella popolazione di pazienti adulti in condizioni normali. Tuttavia non può essere esclusa una lieve transitoria interferenza di sacubitril nella fase iniziale di guarigione della frattura negli adulti.

### *Valsartan*

In ratti giovani trattati con valsartan (da 7 a 70 giorni dopo la nascita), dosi di 1 mg/kg/die hanno prodotto cambiamenti renali persistenti e irreversibili costituiti da nefropatia tubolare (talvolta accompagnata da necrosi epiteliale tubulare) e dilatazione pelvica. Questi cambiamenti renali rappresentano un atteso effetto farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e degli antagonisti dei recettori di tipo I dell'angiotensina II; tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione nel genere umano, che potrebbe estendersi occasionalmente fino a 44 settimane dopo il concepimento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione  
Crospovidone, tipo A  
Magnesio stearato  
Talco  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento

##### *Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film*

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (4000)  
Talco  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido nero (E172)

##### *Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film*

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (4000)  
Talco  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)

##### *Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film*

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (4000)  
Talco  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido nero (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC/PVDC.

### Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

Confezioni: 14, 20, 28, 56 o 196 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film.

### Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

Confezioni: 14, 20, 28, 56, 168 o 196 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) o 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film.

### Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

Confezioni: 14, 20, 28, 56, 168 o 196 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) o 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

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

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

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

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2015  
Data del rinnovo più recente: 25 giugno 2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberga  
Germania

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film  
20 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
196 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1058/001	28 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/008	14 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/009	20 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/010	56 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/018	196 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1058/017      196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1058/017      196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 24 mg/26 mg compresse  
sacubitril/valsartan

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film  
sacubitril/valsartan

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film  
20 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
168 compresse rivestite con film  
196 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1058/002	28 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/003	56 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/011	14 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/012	20 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/019	168 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/020	196 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film  
sacubitril/valsartan

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

Confezione multipla: 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1058/004	168 compresse rivestite con film (3 confezioni da 56)
EU/1/15/1058/013	196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1058/004	168 compresse rivestite con film (3 confezioni da 56)
EU/1/15/1058/013	196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 49 mg/51 mg compresse  
sacubitril/valsartan

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film  
sacubitril/valsartan

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film  
20 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
168 compresse rivestite con film  
196 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1058/005	28 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/006	56 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/014	14 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/015	20 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/021	168 compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/022	196 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film  
sacubitril/valsartan

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

Confezione multipla: 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1058/007	168 compresse rivestite con film (3 confezioni da 56)
EU/1/15/1058/016	196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1058/007	168 compresse rivestite con film (3 confezioni da 56)
EU/1/15/1058/016	196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entresto 97 mg/103 mg compresse  
sacubitril/valsartan

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film**  
**Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film**  
**Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film**  
sacubitril/valsartan

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Entresto e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Entresto
3. Come prendere Entresto
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Entresto
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Entresto e a cosa serve**

Entresto è un medicinale contenente un inibitore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina. E esso rilascia due principi attivi, sacubitril e valsartan.

Entresto è utilizzato per il trattamento di un tipo di insufficienza cardiaca a lungo termine negli adulti.

Questo tipo di insufficienza cardiaca si manifesta quando il cuore è debole e non riesce a pompare sangue in quantità sufficiente ai polmoni e al resto del corpo. I sintomi più comuni dell'insufficienza cardiaca sono affanno, spossatezza, stanchezza e gonfiore delle caviglie.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Entresto**

##### **Non prenda Entresto:**

- se è allergico a sacubitril, valsartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta prendendo un altro tipo di medicinale chiamato inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (per esempio enalapril, lisinopril o ramipril). Gli ACE inibitori sono utilizzati per il trattamento della pressione del sangue alta o dell'insufficienza cardiaca. Se sta prendendo un ACE inibitore, aspetti 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose prima di iniziare a prendere Entresto (vedere "Altri medicinali e Entresto").
- se lei o un suo familiare avete mai avuto una reazione chiamata angioedema (gonfiore di viso, labbra, lingua e/o gola, difficoltà a respirare) quando assumeva un ACE inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB) (come valsartan, telmisartan o irbesartan).
- se ha il diabete o la funzione renale compromessa ed è in trattamento con un medicinale per abbassare la pressione del sangue contenente aliskiren (vedere "Altri medicinali e Entresto").
- se ha una grave malattia epatica.
- se è in gravidanza da più di 3 mesi (è anche meglio evitare di prendere questo medicinale nella fase iniziale della gravidanza, vedere "Gravidanza e allattamento").

**Se uno di questi casi la riguarda, non prenda Entresto e si rivolga al medico.**

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima o quando prende Entresto

- se è in trattamento con un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB) o con aliskiren (vedere "Non prenda Entresto").
- se ha mai avuto angioedema (vedere "Non prenda Entresto" e il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- se ha la pressione del sangue bassa o sta assumendo qualsiasi altro medicinale per ridurre la pressione del sangue (per esempio un diuretico) o soffre di vomito o diarrea, specialmente se ha 65 anni o oltre o se ha una malattia renale e la pressione del sangue bassa.
- se ha una grave malattia renale.
- se soffre di disidratazione.
- se ha un restringimento di un'arteria renale.
- se ha una malattia epatica.
- se manifesta allucinazioni, paranoia o cambiamenti nel modo di dormire.

Il medico può controllarle la quantità di potassio nel sangue a intervalli regolari durante il trattamento con Entresto.

**Se uno di questi casi la riguarda, informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Entresto.**

## **Bambini e adolescenti**

Non somministrare questo medicinale ai bambini (età inferiore ai 18 anni) perché non è stato studiato in questo gruppo di età.

## **Altri medicinali e Entresto**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Può essere necessario modificare la dose, prendere altre precauzioni o anche sospendere l'assunzione di uno di questi medicinali. Questo è particolarmente importante per i seguenti medicinali:

- ACE inibitori. Non prenda Entresto con gli ACE inibitori. Se è in trattamento con un ACE inibitore, aspetti 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di ACE inibitore prima di iniziare a prendere Entresto (vedere "Non prenda Entresto"). Se interrompe l'assunzione di Entresto, aspetti 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di Entresto prima di iniziare a prendere un ACE inibitore.
- altri medicinali usati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca o per abbassare la pressione del sangue, come i bloccanti del recettore dell'angiotensina o aliskiren (vedere "Non prenda Entresto").
- alcuni medicinali noti come statine che sono usati per abbassare i livelli elevati di colesterolo (per esempio atorvastatina).
- sildenafil, un medicinale usato per il trattamento della disfunzione erettile o per l'ipertensione polmonare.
- medicinali che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi includono integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio ed eparina.
- antidolorifici del tipo noto come farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (Cox-2). Se sta prendendo uno di questi, il medico potrebbe voler controllare la funzione renale quando inizia o aggiusta il trattamento (vedere "Avvertenze e precauzioni").
- litio, un medicinale usato per trattare alcuni tipi di malattia psichiatrica.
- furosemide, un medicinale appartenente alla classe dei diuretici che sono utilizzati per aumentare la quantità di urina che viene prodotta.
- nitroglicerina, un medicinale usato per il trattamento dell'angina pectoris.
- alcuni tipi di antibiotici (gruppo della rifamicina), ciclosporina (usata per la prevenzione del rigetto di organi trapiantati) o antivirali come ritonavir (usato per il trattamento di HIV/AIDS).
- metformina, un medicinale usato per il trattamento del diabete.

**Se uno di questi casi la riguarda, informi il medico o il farmacista prima di prendere Entresto.**

## **Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di questo medicinale prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Entresto.

Questo medicinale non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare grave danno al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

### Allattamento

Entresto non è raccomandato per le madri che stanno allattando. Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Prima di guidare un veicolo, utilizzare strumenti o macchinari o svolgere altre attività che richiedono concentrazione, è bene che lei conosca la sua reazione a Entresto. Se avverte capogiri o si sente molto stanco durante l'assunzione di questo medicinale, non guidi veicoli, non vada in bicicletta o non utilizzi strumenti o macchinari.

## **3. Come prendere Entresto**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Di solito inizierà con l'assunzione di 24 mg/26 mg o 49 mg/51 mg due volte al giorno (una compressa al mattino e una compressa alla sera). Il medico deciderà la dose iniziale esatta sulla base dei medicinali che stava assumendo in precedenza. Il medico quindi modificherà la dose in funzione della sua risposta al trattamento fino a trovare la dose più adatta per lei.

Di solito la dose ottimale raccomandata è 97 mg/103 mg due volte al giorno (una compressa al mattino e una compressa alla sera).

I pazienti in trattamento con Entresto possono sviluppare pressione del sangue bassa (capogiri, sensazione di testa vuota), un alto livello di potassio nel sangue (che viene rilevato quando il medico effettua un esame del sangue) o una diminuzione della funzione renale. Se ciò si verifica, il medico può ridurre la dose di qualsiasi medicinale che sta assumendo, ridurre temporaneamente la dose di Entresto o sospendere completamente il trattamento con Entresto.

Ingerire le compresse con un bicchiere d'acqua. Può prendere Entresto con o senza cibo. La divisione o la frantumazione delle compresse non sono raccomandate.

### **Se prende più Entresto di quanto deve**

Se ha preso inavvertitamente troppe compresse di Entresto o se qualcun'altro ha assunto le sue compresse, contatti il medico immediatamente. Se manifesta forti capogiri e/o svenimento, informi il medico il più presto possibile e si metta straiato.

### **Se dimentica di prendere Entresto**

Si consiglia di prendere il medicinale ogni giorno alla stessa ora. Tuttavia se si dimentica di prendere una dose, deve semplicemente prendere la dose successiva all'ora prevista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

### **Se interrompe il trattamento con Entresto**

L'interruzione del trattamento con Entresto può causare un peggioramento della sua condizione. Non interrompa l'assunzione del medicinale se non le è stato detto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.**

- Sospenda l'assunzione di Entresto e cerchi assistenza medica immediata se nota un qualsiasi gonfiore del viso, labbra, lingua e/o gola, che può causare difficoltà a respirare o a deglutire. Questi possono essere segni di angioedema (un effetto indesiderato non comune che può riguardare fino a 1 persona su 100).

### **Altri possibili effetti indesiderati:**

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito si aggrava, informi il medico o il farmacista.

### **Molto comune** (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- pressione del sangue bassa (capogiri, sensazione di testa vuota)
- livelli alti di potassio nel sangue (evidenziati da un esame del sangue)
- diminuzione della funzione renale (compromissione renale)

### **Comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- tosse
- capogiri
- diarrea
- livelli bassi di globuli rossi nel sangue (evidenziati da un esame del sangue)
- stanchezza
- insufficienza renale (acuta) (grave malattia renale)
- livelli bassi di potassio nel sangue (evidenziati da un esame del sangue)
- mal di testa
- svenimento
- debolezza
- sensazione di malessere (nausea)
- pressione del sangue bassa (capogiri, sensazione di testa vuota) quando si passa dalla posizione seduta o sdraiata alla posizione eretta
- gastrite (dolore allo stomaco, nausea)
- sensazione di giramento di testa
- livelli bassi di zucchero nel sangue (evidenziati da un esame del sangue)

### **Non comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- reazione allergica con eruzione cutanea e prurito
- capogiri quando si passa dalla posizione seduta alla posizione eretta

### **Raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000)

- allucinazioni
- cambiamenti nel modo di dormire

### **Molto raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 10.000)

- paranoia

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Entresto**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non utilizzare questo medicinale qualora si noti che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Entresto**

- I principi attivi sono sacubitril e valsartan.
  - Ogni compressa rivestita con film da 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).
  - Ogni compressa rivestita con film da 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).
  - Ogni compressa rivestita con film da 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).
- Gli altri componenti del nucleo della compressa sono cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione, crospovidone, magnesio stearato, talco e silice colloidale anidra.
- Il rivestimento della compressa da 24 mg/26 mg e da 97 mg/103 mg contiene ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol (4000), talco, ferro ossido rosso (E172) e ferro ossido nero (E172).
- Il rivestimento della compressa da 49 mg/51 mg contiene ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol (4000), talco, ferro ossido rosso (E172) e ferro ossido giallo (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Entresto e contenuto della confezione**

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma ovale di colore bianco violaceo con impresso "NVR" su un lato e "LZ" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma ovale di colore giallo pallido con impresso "NVR" su un lato e "L1" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma ovale di colore rosa chiaro con con impresso "NVR" su un lato e "L11" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 15,1 mm x 6,0 mm.

Le compresse sono fornite in confezioni contenenti 14, 20, 28, 56, 168 o 196 compresse e in confezioni multiple da 7 scatole, ognuna contenente 28 compresse. Le compresse da 49 mg/51 mg e da 97 mg/103 mg sono anche fornite in confezioni multiple che includono 3 scatole, ognuna contenente 56 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberga  
Germania

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDA  
Trimlini 2D  
Lendava 9220  
Slovenia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

**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

**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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>