ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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] ≤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 ≥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.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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^2). 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^2). Poiché c'è una esperienza clinica molto limitata in pazienti con grave compromissione renale (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) (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 a18 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^2) (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

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

- L'associazione di Entresto con un ACE inibitore è controindicata a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Entresto non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. Se il trattamento con Entresto viene interrotto, la terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di Entresto (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- L'associazione di Entresto con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). L'associazione di Entresto con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (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 ≥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 Entresto durante gli studi clinici (vedere paragrafo 4.8), specialmente in pazienti di età ≥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 Entresto, la pressione del sangue deve essere monitorata di routine. Se si verifica ipotensione, si raccomanda una temporanea riduzione della dose o la sospensione di Entresto (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). E' 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 Entresto, 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^2) 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 Entresto non è raccomandato.

Peggioramento della funzione renale

L'uso di Entresto 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 Entresto 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 ipoaldosteronismo 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Angioedema

E' stato riportato angioedema in pazienti trattati con Entresto. Se si manifesta angioedema, Entresto 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 Entresto è usato in questi pazienti. Entresto 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

Entresto 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 Entresto 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 Entresto perchè 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 stabilità. Pertanto si raccomanda cautela quando è usato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Entresto è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica, cirrosi biliare o colestasi (classificazione Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con conseguente controindicazione

ACE inibitori
L'uso concomitante di Entresto e ACE inibitori è controindicato in quanto l'inibizione concomitante della neprilisina (NEP) e dell'ACE può aumentare il rischio di angioedema. Entresto 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 Entresto (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Aliskiren
L'uso concomitante di Entresto e medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (vedere paragrafo 4.3). L'associazione di Entresto con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La combinazione di Entresto 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

Entresto 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 Entresto ha aumentato la C_{max} di atorvastatina e dei suoi metaboliti fino a 2 volte e l'AUC fino a 1,3 volte. Si deve prestare cautela quando Entresto 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 Entresto allo stato stazionario è stata associata a una riduzione della pressione arteriosa significativamente maggiore rispetto alla sola somministrazione di Entresto. Pertanto si deve prestare cautela quando si inizia sildenafil o un altro inibitore della PDE5 in pazienti trattati con Entresto.

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 Entresto 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 Entresto 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 Entresto in pazienti che stanno assumendo in concomitanza FANS (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Litio
Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Non sono state studiate interazioni tra Entresto e litio. 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 Entresto e furosemide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di Entresto 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 Entresto.

Nitrati, es. nitroglicerina
Non vi è stata interazione farmacologica tra Entresto e nitroglicerina somministrata per via endovenosa per quanto riguarda la riduzione della pressione arteriosa. La co-somministrazione di nitroglicerina e Entresto 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 Entresto 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 Entresto 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 Entresto 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 Entresto in pazienti in trattamento con metformina, si deve valutare lo stato clinico del paziente.

<u>Interazioni non significative</u>

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

Interazioni con CYP450
Gli studi di metabolismo *in vitro* indicano che il potenziale di interazioni farmacologiche basate sul CYP450 è basso in quanto vi è un limitato metabolismo di Entresto tramite gli enzimi CYP450. Entresto non induce o inibisce gli enzimi CYP450.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Entresto 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. E' 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).

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

Allattamento

Non è noto se Entresto 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 Entresto per la madre.

Fertilità

Non vi sono dati disponibili sull'effetto di Entresto 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Entresto 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 Entresto sono state ipotensione, iperkaliemia e compromissione renale (vedere paragrafo 4.4). E' stato riportato angioedema in pazienti trattati con Entresto (vedere la descrizione di eventi avversi selezionati).

La sicurezza di Entresto in pazienti con insufficienza cardiaca cronica è stata valutata nello studio pivotale di fase 3 PARADIGM-HF che ha confrontato pazienti trattati due volte al giorno con 97 mg/103 mg di Entresto (n=4.203) o con 10 mg di enalapril (n=4.229). I pazienti randomizzati al gruppo con Entresto hanno ricevuto il trattamento per una durata di esposizione mediana di 24 mesi; 3.271 pazienti sono stati trattati per più di un anno.

Nello studio PARADIGM-HF, i soggetti erano precedentemente trattati con ACE inibitori e/o ARBs e dovevano anche aver completato con successo il periodo di run-in sequenziale con enalapril e Entresto (esposizione media al farmaco di 15 e 29 giorni, rispettivamente) prima di essere randomizzati nella fase in doppio cieco. Durante il periodo di run-in con enalapril, 1.102 pazienti (10,5%) hanno sospeso definitivamente lo studio, 5,6% a causa di una reazione avversa, più comunemente disfunzione renale (1,7%), iperkaliemia (1,7%) e ipotensione (1,4%). Durante il periodo di run-in con Entresto, il 10,4% dei pazienti ha sospeso definitivamente lo studio, 5,9% a causa di una reazione avversa, più comunemente disfunzione renale (1,8%), ipotensione (1,7%) e iperkaliemia (1,3%). Per le sospensioni durante il periodo di run-in, la percentuale di reazioni avverse presentate nella tabella sottostante può essere inferiore rispetto alla percentuale di reazioni avverse attesa nella pratica clinica.

La sospensione della terapia a causa di una reazione avversa nel periodo in doppio cieco dello studio PARADIGM-HF si è verificata in 450 pazienti trattati con Entresto (10,7%) e in 516 pazienti trattati con enalapril (12,2%).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥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

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

*Vedere la descrizione di reazioni avverse selezionate

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Angioedema
Angioedema è stato riportato in pazienti trattati con Entresto. Nello studio PARADIGM-HF, angioedema è stato riportato nello 0,5% dei pazienti trattati con Entresto rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati con enalapril. Una maggiore incidenza di angioedema è stata osservata nei pazienti di razza nera trattati con Entresto (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 Entresto e nel 14,0% e nel 21,1% dei pazienti trattati con enalapril, rispettivamente.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Entresto 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 Entresto 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 Entresto 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 Entresto. Si deve fornire un trattamento sintomatico.

E' improbabile che il medicinale sia rimosso dall'emodialisi a causa del forte legame con le proteine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; antagonisti dell'angiotensina II, altre associazioni, codice ATC: C09DX04

Meccanismo d'azione

Entresto 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 Entresto 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Effetti farmacodinamici

Gli effetti farmacodinamici di Entresto 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 Entresto 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, Entresto 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, Entresto 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 Entresto 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 Entresto 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-β (Aβ) dal tessuto cerebrale e dal fluido cerebrospinale (CSF). La somministrazione di Entresto 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 Aβ1-38 nel CSF rispetto al placebo; non ci sono state modifiche delle concentrazioni di Aβ1-40 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 era uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco su 8.442 pazienti che ha confrontato Entresto 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] ≤40%, corretta successivamente a ≤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^2) 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 Entresto 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 Entresto 200 mg o con enalapril 10 mg due volte al giorno [Entresto (n=4.209); enalapril (n=4.233)].

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 Entresto, 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).

Entresto 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 Entresto 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 Entresto 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.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017

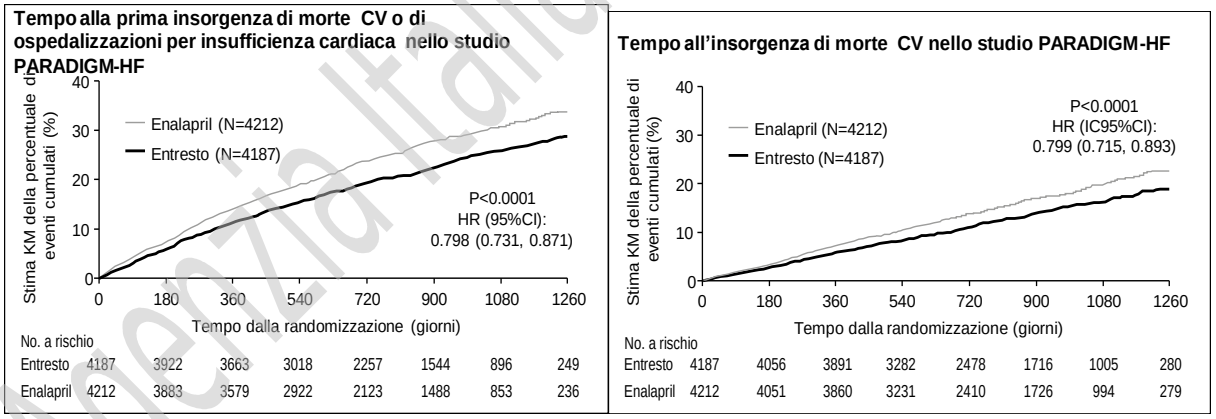
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

	Entresto N=4.187[♯] n (%)	**Enalapril N=4.212[♯] n (%)**	**Hazard ratio (IC 95%)**	**Riduzione del rischio relativo**	**p-value *****
Endpoint primario composito 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
Componenti individuali dell'endpoint primario composito					
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
Endpoint secondario					
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
[♯] Serie complete di analisi

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario composito 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 ≤35%) mai trattati con terapia con ACE inibitore o ARB o in trattamento con dosi diverse di ACE inbitori o ARB prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di Entresto 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Entresto 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 Entresto 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 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 Entresto 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 Entresto 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, Entresto 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 Entresto, 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. Entresto 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 ($T_{½}$) 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 Entresto 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
E' 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 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) e severa (15 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <30 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 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <90 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 sucubitril 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. Entresto 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 Entresto (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 Entresto) non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Fertilità, riproduzione e sviluppo

Il trattamento di Entresto durante la fase di organogenesi ha determinato un aumento della mortalità embriofetale nel ratto a dosi ≥49 mg di sacubitril/51 mg di valsartan/kg/die (≤0,72 volte la massima dose raccomandata nell'uomo [MRHD] sulla base dell'AUC) e nel coniglio a dosi ≥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). E' 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 Entresto ≥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 Entresto di 4,9 mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die. Gli effetti avversi embriofetali di Entresto 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 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 Entresto durante l'organogenesi, la gravidanza e l'allattamento può influenzare lo sviluppo e la sopravvivenza della prole.

Altre evidenze precliniche

Entresto
Gli effetti di Entresto sulle concentrazioni di amiloide-β nel CSF e nel tessuto cerebrale sono stati valutati in scimmie cynomolgus giovani (2-4 anni) trattate con Entresto (24 mg di sacubitril/26 mg di valsartan/kg/die) per due settimane. In questo studio, la clearance della Aβ nel CSF in scimmie cynomolgus era ridotta, con aumento dei livelli di Aβ1-40, 1-42 e 1-38 nel CSF; non vi era un corrispondente aumento dei livelli di Aβ a livello cerebrale. Non sono stati osservati aumenti di Aβ1-40 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 Entresto 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 epiteliare 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)

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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/Alluminio. Un blister contiene 10 o 14 compresse rivestite con film.

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film
Confezioni: 14, 20, 28 o 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 196 (7x28) compresse rivestite con film.

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film
Confezioni: 14, 20, 28 o 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3x56) o 196 (7x28) compresse rivestite con film.

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film
Confezioni: 14, 20, 28 o 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3x56) o 196 (7x28) 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/002-004
EU/1/15/1058/011-013

Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/005-007
EU/1/15/1058/014-016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 novembre 2015

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTRIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

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 definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco