

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

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. 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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

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>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per sacubitril/valsartan, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Disturbi psichiatrici

In considerazione dei dati disponibili sulla psicosi e sui disturbi psicotici dalla letteratura, segnalazioni spontanee che includono in più casi una stretta relazione temporale, un de-challenge e/o un re-challenge positivo e in vista di un meccanismo d'azione plausibile, il relatore del PRAC ritiene che una relazione causale tra sacubitril/valsartan e allucinazioni, disturbi del sonno e paranoia sia almeno una possibilità ragionevole. Il relatore del PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti sacubitril/valsartan devono essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento dei paragrafi 4.4 e 4.8 del RCP per l'aggiunta di allucinazioni, disturbo del sonno e paranoia con frequenza "raro" per allucinazioni e disturbo del sonno e frequenza "molto raro" per paranoia. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Divisione della compressa

Alla luce dei dati disponibili sulla "divisione della compressa" dalla letteratura e da segnalazioni spontanee che includono il conseguente rischio di modifica della dose (sottodosaggio/sovradosaggio), cambiamenti nella farmacocinetica e potenzialmente disturbi del tratto gastrointestinale, il relatore del PRAC ritiene che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti sacubitril/valsartan devono essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento del paragrafo 4.2 del RCP per l'aggiunta delle informazioni sul corretto uso del medicinale con la raccomandazione di non dividere/tagliare/frantumare la compressa. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Interazione farmaco-farmaco del litio e tossicità

Alla luce dei dati disponibili sull'interazione farmaco-farmaco del litio e sulla tossicità da segnalazioni spontanee, tra cui in un caso con una stretta relazione temporale, un de-challenge positivo e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il relatore del PRAC considera che una relazione causale tra sacubitril/valsartan e l'interazione farmacologica con litio e la tossicità sono almeno una ragionevole possibilità. Il relatore del PRAC ha concluso che le informazioni sui prodotti contenenti sacubitril/valsartan devono essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento del paragrafo 4.5 del RCP per integrare l'interazione farmaco-farmaco del litio e la tossicità. Non è stato considerato a garanzia alcun aggiornamento del foglio illustrativo.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su sacubitril/valsartan il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente sacubitril/valsartan sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.