

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Neparvis 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).

Neparvis 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).

Neparvis 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)

Neparvis 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.

Neparvis 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.

Neparvis 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

Insufficienza cardiaca nell'adulto

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

Insufficienza cardiaca pediatrica

Neparvis è indicato in bambini ed adolescenti da un anno di età in poi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Considerazioni generali

Neparvis non deve essere somministrato in associazione ad un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (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 Neparvis 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.

Insufficienza cardiaca nell'adulto

La dose iniziale raccomandata di Neparvis 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 Neparvis (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio PARADIGM HF, Neparvis è stato somministrato in associazione ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca, al posto di un ACE inibitore o di un altro 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.

Insufficienza cardiaca pediatrica

La tabella 1 mostra la dose raccomandata per i pazienti pediatrici. La dose raccomandata deve essere assunta per via orale due volte al giorno. La dose deve essere aumentata ogni 2-4 settimane fino alla dose target, in base alla tollerabilità del paziente.

Le compresse rivestite con film di Neparvis non sono adatte a bambini che pesano meno di 40 kg. Per questi pazienti sono disponibili i granuli di Neparvis.

Tabella 1 Titolazione raccomandata della dose

Peso del paziente	Da somministrare due volte al giorno			
	Dose iniziale dimezzata*	Dose iniziale	Dose intermedia	Dose target
Pazienti pediatrici meno di 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pazienti pediatrici di almeno 40 kg e meno di 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pazienti pediatrici di almeno 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Dimezzare la dose iniziale è raccomandato in pazienti che non hanno assunto un ACE inibitore o un ARB o che hanno assunto basse dosi di questi medicinali, pazienti che hanno compromissione renale (Velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) e pazienti che hanno compromissione epatica moderata (vedere popolazioni speciali).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg e 3,1 mg/kg si riferiscono alla quantità combinata di sacubitril/valsartan e son da somministrare utilizzando i granuli.

In pazienti che attualmente non assumono un ACE inibitore o un ARB o che assumono basse dosi di questi medicinali, è raccomandata la metà della dose iniziale. Per pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno (somministrata come granuli). Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata fino alla dose iniziale standard seguendo la titolazione raccomandata della dose in Tabella 1 e adattata ogni 3-4 settimane.

Ad esempio, un paziente pediatrico del peso di 25 kg che non ha precedentemente assunto un ACE inibitore deve iniziare con metà della dose iniziale standard, che corrisponde a 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) due volte al giorno, somministrata come granulato. Arrotondando al numero più vicino di capsule intere, ciò corrisponde a 2 capsule da 6 mg/6 mg di sacubitril/valsartan due volte al giorno.

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livello di potassio serico >5,3 mmol/l o con PAS <5° percentile per l'età del paziente. Se i pazienti sviluppano problemi di tollerabilità (PAS <5° percentile per l'età del paziente, ipotensione sintomatica, iperkaliemia, disfunzione renale), è raccomandato un adattamento dei medicinali concomitanti, una temporanea titolazione al ribasso o una sospensione di Neparvis (vedere paragrafo 4.4).

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 (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²).

La metà della dose iniziale deve essere considerata nei pazienti con moderata compromissione renale (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Poiché c'è una esperienza clinica molto limitata in pazienti con grave compromissione renale (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.1), Neparvis deve essere usato con cautela e si raccomanda la metà della dose iniziale. In pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno (somministrata come granuli). Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata seguendo la titolazione raccomandata della dose in Tabella 1 ogni 2-4 settimane.

Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di Neparvis non è raccomandato.

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose quando Neparvis 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 aspartato transaminasi (AST)/alanina transaminasi (ALT) più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Neparvis deve essere usato con cautela in questi pazienti ed è raccomandata la metà della dose iniziale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). In pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno (somministrata come granuli). Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata seguendo la titolazione raccomandata della dose ogni 2-4 settimane.

Neparvis 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 Neparvis nei bambini di età inferiore a 1 anno non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Neparvis può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere di acqua. La divisione o la frantumazione delle compresse non sono raccomandate.

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). Neparvis 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 m²) (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 m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
- Neparvis 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 per pazienti adulti o PAS $\geq 5^{\circ}$ percentile per l'età del paziente pediatrico. I pazienti con PAS inferiore a questi valori non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1). Sono stati riportati casi di ipotensione sintomatica in pazienti adulti trattati con sacubitril/valsartan 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 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 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/1,73m²) 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 in pazienti adulti e $>5,3$ mmol/l in pazienti pediatrici. 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 ipoadsteronismo 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 **più** somministrato. 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 "New York Heart Association" (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.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 97 mg/103 mg, per cui è essenzialmente "senza sodio".

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 m²) (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 reazioni avverse 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. Neparvis 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_{max} 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 Neparvis 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 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 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 Neparvis, 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 Neparvis 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 in adulti 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 2 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
	Iponatriemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Allucinazioni**	Raro
	Disturbi del sonno	Raro
	Paranoia	Molto raro
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

**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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di sacubitril/valsartan è stata confermata nello studio PANORAMA-HF, studio di 52 settimane, randomizzato, di controllo attivo verso enalapril, su 375 pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca (IC) di età da 1 mese a <18 anni. Il profilo di sicurezza in pazienti pediatrici di età da 1 mese a <18 anni che hanno ricevuto il trattamento con sacubitril/valsartan è stato simile a quello osservato nei pazienti adulti. I dati di sicurezza in pazienti di età da 1 mese a <1 anno sono stati limitati.

I dati di sicurezza disponibili in pazienti pediatrici con compromissione epatica moderata o con compromissione renale da moderata a severa sono limitati.

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 Neparvis 437 mg di sacubitril/463 mg di valsartan (14 giorni) sono state studiate in adulti 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. Nello studio PANORAMA-HF, alle settimane 4 e 12 è stata osservata una riduzione di NT-proBNP verso il basale per sacubitril/valsartan (40,2% e 49,8%) e enalapril (18,0% e 44,9%). I livelli di NT-proBNP hanno continuato a diminuire oltre la durata dello studio, con una riduzione alla settimana 52 verso il basale di 65,1% per sacubitril/valsartan e 61,6% per enalapril verso il basale. 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 neprilisin è uno dei molteplici enzimi coinvolti nella clearance dell'amiloide- β ($A\beta$) 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 m²) 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 $\leq 40\%$.

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 risultato 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 la sola componente morte CV e 2,8% per la sola componente prima ospedalizzazione per HF. La riduzione del rischio relativo è stata del 20% rispetto a enalapril (vedere Tabella 3). Questo effetto è stato osservato precocemente e si è mantenuto durante la durata dello studio (vedere Figura 1). Entrambe le 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 (hazard ratio [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 3).

Tabella 3 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

	Sacubitril/valsartan N=4,187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Hazard ratio (IC 95%)	Riduzione del rischio relativo	p-value ***
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
Componenti individuali dell'endpoint primario composto					
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

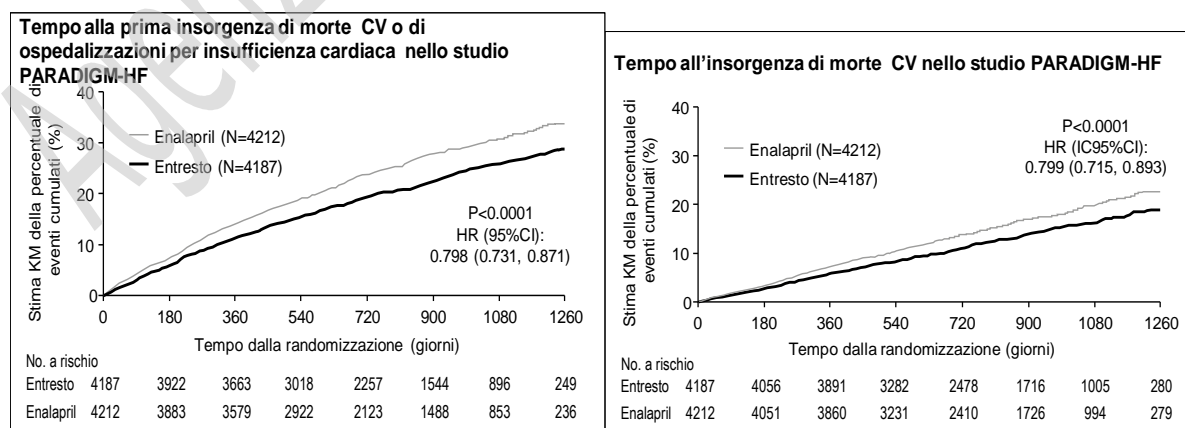
*L'endpoint primario era definito come il tempo al primo evento di morte CV o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

**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 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

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, uno studio di fase 3, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato sacubitril/valsartan e enalapril su 375 pazienti pediatrici di età da 1 mese a <18 anni con insufficienza cardiaca dovuta ad una disfunzione sistolica ventricolare sinistra sistemica (LVEF $\leq 45\%$ o frazione di accorciamento $\leq 22,5\%$). L'obiettivo primario era di determinare la superiorità di sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril in pazienti pediatrici con IC dopo 52 settimane di trattamento, basato su un endpoint primario "global rank". L'endpoint primario "global rank" è stato tratto classificando i pazienti (con esito da peggiore a migliore) in base a eventi clinici come morte, inizio di supporto meccanico di sopravvivenza, lista per trapianto urgente di cuore, peggioramento di HF, misurazione della capacità funzionale (punteggi NYHA/ROSS), e pazienti che riportavano sintomi di IC (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pazienti con cardiomiopatia ventricolare destra o con ventricolo unico e con cardiomiopatia restrittiva o ipertrofica sono stati esclusi dallo studio. La dose target di mantenimento di sacubitril/valsartan era 2,3 mg/kg due volte al giorno in pazienti pediatrici di età da 1 mese a <1 anno e 3,1 mg/kg due volte al giorno in pazienti di età da 1 to <18 anni con una dose massima di 200 mg due volte al giorno. La dose target di mantenimento di enalapril era 0,15 mg/kg due volte al giorno in pazienti pediatrici di età da 1 mese a <1 anno e 0,2 mg/kg due volte al giorno in pazienti di età da 1 a <18 anni con una dose massima di 10 mg due volte al giorno.

Nello studio, 9 pazienti avevano età da 1 mese a <1 anno, 61 pazienti da 1 anno a <2 anni, 85 pazienti avevano età da 2 a <6 anni e 220 pazienti avevano età da 6 a <18 anni. Al basale, il 15,7% dei pazienti era di classe NYHA/ROSS I, il 69,3% era di classe II, il 14,4% era di classe III e lo 0,5% era di classe IV. La LVEF media era del 32%. Le cause sottostanti più comuni di insufficienza cardiaca erano correlate a cardiomiopatia (63,5%). Prima della partecipazione allo studio, i pazienti erano trattati più comunemente con ACE inibitori/ARB (93%), betabloccanti (70%), antagonisti dell'aldosterone (70%), e diuretici (84%).

Il Mann-Whitney Odds dell'endpoint primario "global rank" era 0,907 (95% IC 0,72, 1,14), numericamente a favore di sacubitril/valsartan (vedere Tabella 4). Sacubitril/valsartan ed enalapril hanno mostrato miglioramenti rilevanti clinicamente comparabili per gli endpoints secondari di classe NYHA/ROSS e per le variazioni del punteggio PGIS rispetto al basale. Alla settimana 52, le variazioni di classe funzionale NYHA/ROSS dal basale sono stati: migliorato nel 37,7% e 34,0%; immutato nel 50,6% e 56,6%; peggiorato nel 11,7% e 9,4% dei pazienti rispettivamente per sacubitril/valsartan ed enalapril. Similmente, le variazioni dal basale del punteggio PGIS sono stati: migliorato nel 35,5% e 34,8%; immutato nel 48,0% e 47,5%; peggiorato nel 16,5% e 17,7% dei pazienti rispettivamente per sacubitril/valsartan ed enalapril. NT-proBNP è stato sostanzialmente ridotto dal basale in entrambi i gruppi di trattamento. La grandezza di riduzione di NT-proBNP con Neparvis è stata simile a quella osservata in pazienti adulti con insufficienza cardiaca di PARADIGM-HF. Poiché sacubitril/valsartan nello studio PARADIGM-HF ha migliorato gli esiti clinici e ridotto

NT-proBNP, le riduzioni di NT-proBNP, associate ai miglioramenti sintomatici e funzionali rispetto al basale osservati nello studio PANORAMA-HF, sono state considerate una base ragionevole per dedurre i benefici clinici in pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca. La numerosità dei pazienti di età inferiore a 1 anno era troppo bassa per valutare l'efficacia di sacubitril/valsartan in questo gruppo di età.

Tabella 4 Effetto el trattamento in in PANORAMA-HF l'endpoint primario “global rank”

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Effetto del trattamento
Endpoint primario “global rank”	Probabilità di esito favorevole (%)*	Probabilità di esito favorevole (%)*	Odds** (95% IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

* La probabilità di esito favorevole o probabilità di Mann-Whitney (MWP) per il trattamento dato è stata stimata in base alla percentuale di successi nei confronti a coppie del punteggio di classifica globale tra pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (ogni punteggio più alto conta come un successo e ogni punteggio uguale conta come mezzo successo).

**Le probabilità di Mann Whitney sono state calcolate come MWP stimato per enalapril diviso per l'MWP stimato per sacubitril/valsartan, con quota <1 a favore di sacubitril/valsartan e >1 a favore di enalapril.

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.

Popolazione adulta

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 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 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.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di sacubitril/valsartan è stata valutata in pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca di età da 1 mese a <1 anno e da 1 anno a <18 anni ed ha indicato che il profilo farmacocinetico di sacubitril/valsartan in pazienti pediatrici ed adulti è simile.

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 embrionofetale nel ratto a dosi ≥ 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 (sternone deforme, ossificazione bipartita dello sternone) 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 embrionofetali 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 embrionofetale e tossicità embrionofetale (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 embrionofetale o di teratogenicità nel ratto trattato con sacubitril. Il livello senza effetti avversi osservati di tipo embrionofetale (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- β 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 β nel CSF in scimmie cynomolgus era ridotta, con aumento dei livelli di A β 1-40, 1-42 e 1-38 nel CSF; non vi era un corrispondente aumento dei livelli di A β a livello cerebrale. Non sono stati osservati aumenti di A β 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 con una esposizione pari a circa 2 volte l'AUC al metabolita attivo di sacubitril, LBQ657, sulla base di una dose clinica pediatrica di sacubitril/valsartan di 3,1 mg/kg due volte al giorno. Il meccanismo di questi risultati nei ratti giovani, e di conseguenza la rilevanza per la popolazione pediatrica umana, non è nota. Uno studio in ratti adulti ha mostrato solo un minimo effetto transitorio inibitorio sulla densità minerale ossea ma non su altri parametri relativi 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. I dati clinici in pazienti pediatriche (studio PANORAMA-HF) non hanno mostrato evidenza che sacubitril/valsartan abbia un impatto su peso corporeo, altezza, circonferenza cranica e frequenza di fratture. La densità ossea non è stata misurata nello studio. Tuttavia, non sono disponibili dati pediatriche a lungo termine sulla crescita (ossea) e sull'incidenza di frattura.

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. La maturazione renale funzionale è un processo continuo entro il primo anno di vita negli umani. Di conseguenza, non può essere esclusa una rilevanza clinica nei pazienti pediatriche di età inferiore a 1 anno, mentre i dati preclinici non indicano problemi di sicurezza per i pazienti pediatriche di età superiore a 1 anno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Rivestimento

Neparvis 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)

Neparvis 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)

Neparvis 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.

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

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

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

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

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

Confezioni: 14, 20, 28 o 56 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

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

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

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

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

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 maggio 2016
Data del rinnovo più recente: 11 febbraio 2021

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>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neparvis 6_mg/6_mg granulato in capsule da aprire
Neparvis 15_mg/16_mg granulato in capsule da aprire

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Neparvis 6_mg/6_mg granulato in capsule da aprire

Ogni capsula contiene quattro granuli equivalenti a 6,1 mg di sacubitril e 6,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire

Ogni capsula contiene dieci granuli equivalenti a 15,18 mg di sacubitril e 16,07 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in capsule da aprire (granulato in capsula)

I granuli sono di colore da bianco a leggermente giallo, di forma rotonda biconvessa e approssimativamente 2 mm di diametro. Essi sono forniti in capsule dure che devono essere aperte prima della somministrazione.

Neparvis 6_mg/6_mg granulato in capsule da aprire

La capsula consiste in una testa di colore bianco, marcata con "04" in rosso e di un corpo trasparente, marcato con "NVR" in rosso. Una freccia è stampata sia sul corpo sia sulla testa.

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire

La capsula consiste in una testa di colore giallo, marcata con "10" in rosso e di un corpo trasparente, marcato con "NVR" in rosso. Una freccia è stampata sia sul corpo sia sulla testa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Insufficienza cardiaca pediatrica

Neparvis è indicato in bambini ed adolescenti da un anno di età in poi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Considerazioni generali

Neparvis non deve essere somministrato in associazione ad un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (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 Neparvis 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.

Insufficienza cardiaca pediatrica

La tabella 1 mostra la dose raccomandata per i pazienti pediatrici. La dose raccomandata deve essere assunta per via orale due volte al giorno. La dose deve essere aumentata ogni 2-4 settimane fino alla dose target, in base alla tollerabilità del paziente.

La dose più bassa raccomandata è 6 mg/6 mg. Le dosi possono essere arrotondate per eccesso o per difetto verso la combinazione più vicina di capsule intere da 6 mg/6 mg e/o 15 mg/16 mg. Quando si arrotonda la dose per eccesso o per difetto durante la fase di aumento della titolazione, si deve considerare di garantire un aumento progressivo fino alla dose target.

Per pazienti che pesano più di 40 kg può essere usato Neparvis compresse rivestite con film

Tabella 1 Titolazione raccomandata della dose

Peso del paziente	Da somministrare due volte al giorno			
	Dose iniziale dimezzata*	Dose iniziale	Dose intermedia	Dose target
Pazienti pediatrici meno di 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pazienti pediatrici di almeno 40 kg e meno di 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pazienti pediatrici di almeno 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Dimezzare la dose iniziale è raccomandato in pazienti che non hanno assunto un ACE inibitore o un ARB o che hanno assunto basse dosi di questi medicinali, pazienti che hanno compromissione renale (Velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) e pazienti che hanno compromissione epatica moderata (vedere popolazioni speciali).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg e 3,1 mg/kg si riferiscono alla quantità combinata di sacubitril/valsartan e son da somministrare utilizzando i granuli.

In pazienti che attualmente non assumono un ACE inibitore o un ARB o che assumono basse dosi di questi medicinali, è raccomandata la metà della dose iniziale. **Per pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg**, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno (somministrata come granuli). Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata fino alla dose iniziale standard seguendo la titolazione raccomandata della dose in Tabella 1 e adattata ogni 3-4 settimane.

Ad esempio, un paziente pediatrico del peso di 25 kg che non ha precedentemente assunto un ACE inibitore deve iniziare con metà della dose iniziale standard, che corrisponde a 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) due volte al giorno, somministrata come granulato. Arrotondato al numero più vicino di capsule intere, ciò corrisponde a 2 capsule da 6 mg/6 mg di sacubitril/valsartan due volte al giorno.

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livello di potassio serico >5,3 mmol/l o con PAS <5° percentile per l'età del paziente. Se i pazienti sviluppano problemi di tollerabilità (PAS <5° percentile per l'età del paziente, ipotensione sintomatica, iperkaliemia, disfunzione renale), è raccomandato un adattamento dei medicinali concomitanti, una temporanea titolazione al ribasso o una sospensione di Neparvis (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²).

La metà della dose iniziale deve essere considerata nei pazienti con moderata compromissione renale (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Poiché c'è una esperienza clinica molto limitata in pazienti con grave compromissione renale (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.1), Neparvis deve essere usato con cautela ed è raccomandata la metà della dose iniziale. **In pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg**, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno. Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata seguendo la titolazione raccomandata della dose ogni 2-4 settimane.

Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di Neparvis non è raccomandato.

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose quando Neparvis 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 aspartato transaminasi (AST)/alanina transaminasi (ALT) più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Neparvis deve essere usato con cautela in questi pazienti ed è raccomandata la metà della dose iniziale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). **In pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg**, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno. Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata seguendo la titolazione raccomandata della dose ogni 2-4 settimane.

Neparvis 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 Neparvis nei bambini di età inferiore a 1 anno non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

I granuli di Neparvis vengono somministrati aprendo la capsula e cospargendo il contenuto su una piccola quantità di cibo morbido (da 1 a 2 cucchiaini). Il cibo contenente i granuli deve essere consumato immediatamente. I pazienti possono ricevere le capsule da 6 mg/6 mg (capsula bianca) o da 15 mg/16 mg (capsula gialla) o entrambe per raggiungere le dosi richieste (vedere paragrafo 6.6). La capsula non deve essere ingerita. I gusci vuoti devono essere gettati dopo l'uso e non ingeriti.

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). Neparvis 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 m²) (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 m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
- Neparvis 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 per pazienti adulti o PAS $\geq 5^{\circ}$ percentile per l'età del paziente pediatrico. I pazienti con PAS inferiore a questi valori non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1). Sono stati riportati casi di ipotensione sintomatica in pazienti adulti trattati con sacubitril/valsartan 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 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 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/1,73m²) 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 in pazienti adulti e >5,3 mmol/l in pazienti pediatrici. 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 ipoadsteronismo 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 più somministrato. 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 “New York Heart Association” (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.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 97 mg/103 mg, per cui è essenzialmente “senza sodio”.

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 m²) (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 reazioni avverse 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. Neparvis 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_{max} 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 Neparvis 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 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 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 Neparvis, 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 Neparvis 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 in adulti 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 2 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
	Iponatriemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Allucinazioni**	Raro
	Disturbi del sonno	Raro
	Paranoia	Molto raro
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

**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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di sacubitril/valsartan è stata confermata nello studio PANORAMA-HF, studio di 52 settimane, randomizzato, di controllo attivo verso enalapril, su 375 pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca (IC) di età da 1 mese a <18 anni. Il profilo di sicurezza in pazienti pediatrici di età da 1 mese a <18 anni che hanno ricevuto il trattamento con sacubitril/valsartan è stato simile a quello osservato nei pazienti adulti. I dati di sicurezza in pazienti di età da 1 mese a <1 anno sono stati limitati.

I dati di sicurezza disponibili in pazienti pediatrici con compromissione epatica moderata o con compromissione renale da moderata a severa sono limitati.

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 Neparvis 437 mg di sacubitril/463 mg di valsartan (14 giorni) sono state studiate in adulti 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. Nello studio PANORAMA-HF, alle settimane 4 e 12 è stata osservata una riduzione di NT-proBNP verso il basale per sacubitril/valsartan (40,2% e 49,8%) e enalapril (18,0% e 44,9%). I livelli di NT-proBNP hanno continuato a diminuire oltre la durata dello studio, con una riduzione alla settimana 52 verso il basale di 65,1% per sacubitril/valsartan e 61,6% per enalapril verso il basale. 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- β (A β) 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 β 1-38 nel CSF rispetto al placebo; non ci sono state modifiche delle concentrazioni di A β 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 m²) 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 $\leq 40\%$.

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 risultato 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 la sola componente morte CV e 2,8% per la sola componente prima ospedalizzazione per HF. La riduzione del rischio relativo è stata del 20% rispetto a enalapril (vedere Tabella 3). Questo effetto è stato osservato precocemente e si è mantenuto durante la durata dello studio (vedere Figura 1). Entrambe le 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 (hazard ration [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 3).

Tabella 3 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

	Sacubitril/valsartan 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 composto					
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

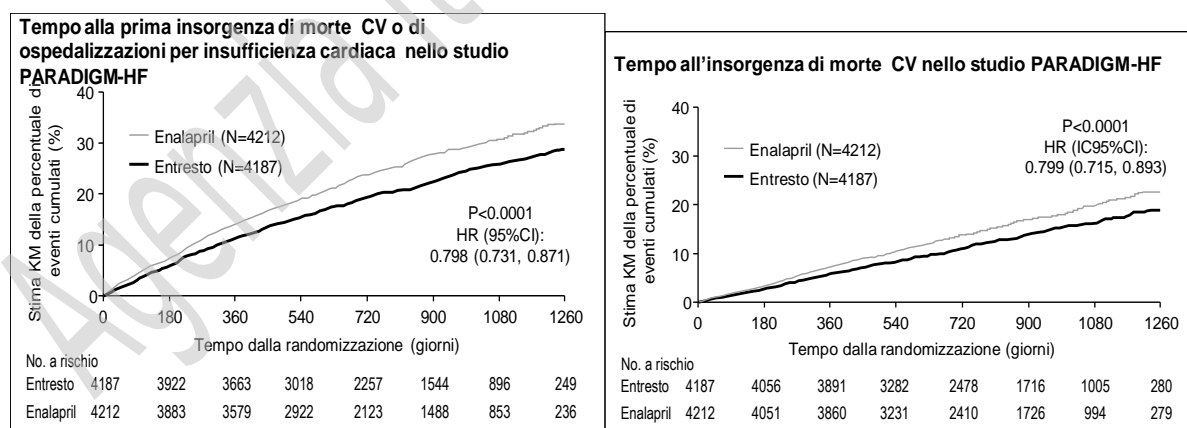
*L'endpoint primario era definito come il tempo al primo evento di morte CV o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

**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 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

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, uno studio di fase 3, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato sacubitril/valsartan e enalapril su 375 pazienti pediatrici di età da 1 mese a <18 anni con insufficienza cardiaca dovuta ad una disfunzione sistolica ventricolare sinistra sistemica (LVEF \leq 45% o frazione di accorciamento \leq 22,5%). L'obiettivo primario era di determinare la superiorità di sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril in pazienti pediatrici con IC dopo 52 settimane di trattamento, **basato su un endpoint primario "global rank". L'endpoint primario "global rank" è stato tratto classificando i pazienti** (con esito da peggiore a migliore) **in base a** eventi clinici come morte, inizio di supporto meccanico di sopravvivenza, lista per trapianto urgente di cuore, peggioramento di HF, misurazione della capacità funzionale (punteggi NYHA/ROSS), e pazienti che riportavano sintomi di IC (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pazienti con cardiomiopatia ventricolare destra o con **ventricolo unico** e con cardiomiopatia restrittiva o ipertrofica sono stati esclusi dallo studio. La dose target di mantenimento di sacubitril/valsartan era 2,3 mg/kg due volte al giorno in pazienti pediatrici di età da 1 mese a <1 anno e 3,1 mg/kg due volte al giorno in pazienti di età da 1 to <18 anni con una dose massima di 200 mg due volte al giorno. La dose target di mantenimento di enalapril era 0,15 mg/kg due volte al giorno in pazienti pediatrici di età da 1 mese a <1 anno e 0,2 mg/kg due volte al giorno in pazienti di età da 1 a <18 anni con una dose massima di 10 mg due volte al giorno.

Nello studio, 9 pazienti avevano età da 1 mese a <1 anno, 61 pazienti da 1 anno a <2 anni, 85 pazienti avevano età da 2 a <6 anni e 220 pazienti avevano età da 6 a <18 anni. Al basale, il 15,7% dei pazienti era di classe NYHA/ROSS I, il 69,3% era di classe II, il 14,4% era di classe III e lo 0,5% era di classe IV. La LVEF media era del 32%. Le cause sottostanti più comuni di insufficienza cardiaca erano correlate a cardiomiopatia (63,5%). Prima della partecipazione allo studio, i pazienti erano trattati più comunemente con ACE inibitori/ARB (93%), betabloccanti (70%), antagonisti dell'aldosterone (70%), e diuretici (84%).

Il Mann-Whitney Odds **dell'endpoint primario "global rank"** era 0,907 (95% IC 0,72, 1,14), numericamente a favore di sacubitril/valsartan (vedere Tabella 4). Sacubitril/valsartan ed enalapril hanno mostrato miglioramenti rilevanti clinicamente comparabili per gli endpoints secondari di classe NYHA/ROSS e **per le variazioni del** punteggio PGIS **rispetto** al basale. Alla settimana 52, **le variazioni** di classe funzionale NYHA/ROSS dal basale sono stati: migliorato nel 37,7% e 34,0%; immutato nel 50,6% e 56,6%; peggiorato nel 11,7% e 9,4% dei pazienti rispettivamente per sacubitril/valsartan ed enalapril. Similmente, **le variazioni** dal basale del punteggio PGIS sono stati: migliorato nel 35,5% e 34,8%; immutato nel 48,0% e 47,5%; peggiorato nel 16,5% e 17,7% dei pazienti rispettivamente per sacubitril/valsartan ed enalapril. NT-proBNP è stato sostanzialmente ridotto dal basale in entrambi i gruppi di trattamento. La **grandezza** di riduzione di NT-proBNP con Neparvis è stata simile a quella osservata in pazienti adulti con insufficienza cardiaca di PARADIGM-HF. Poiché sacubitril/valsartan nello studio PARADIGM-HF ha migliorato gli esiti **clinici** e ridotto NT-proBNP, le riduzioni di NT-proBNP, associate ai miglioramenti sintomatici e funzionali rispetto al basale osservati nello studio PANORAMA-HF, sono state considerate una base ragionevole **per dedurre** i benefici clinici in pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca. **La numerosità dei pazienti** di età inferiore a 1 anno **era troppo bassa per** valutare l'efficacia di sacubitril/valsartan in questo gruppo di età.

Tabella 4 Effetto del trattamento in in PANORAMA-HF l'endpoint primario "global rank"

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Effetto del trattamento
Endpoint primario "global rank"	Probabilità di esito favorevole*	Probabilità di esito favorevole*	Odds** (95% IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

* La probabilità di esito favorevole o probabilità di Mann-Whitney (MWP) per il trattamento dato è stata stimata in base alla percentuale di successi nei confronti a coppie del punteggio di classifica globale tra pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (ogni punteggio più alto conta come un successo e ogni punteggio uguale conta come mezzo successo).

**Le probabilità di Mann Whitney sono state calcolate come MWP stimato per enalapril diviso per l'MWP stimato per sacubitril/valsartan, con quota <1 a favore di sacubitril/valsartan e >1 a favore di enalapril.

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.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di sacubitril/valsartan è stata valutata in pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca di età da 1 mese a <1 anno e da 1 anno a <18 anni ed ha indicato che il profilo farmacocinetico di sacubitril/valsartan in pazienti pediatrici ed adulti è simile.

Popolazione adulta

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

Compromissione 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 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 embrionofetale nel ratto a dosi ≥ 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 dosi non tossiche 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 embrionofetali 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 embrionofetale e tossicità embrionofetale (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 embrionofetale o di teratogenicità nel ratto trattato con sacubitril. Il livello senza effetti avversi osservati di tipo embrionofetale (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- β 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 β nel CSF in scimmie cynomolgus era ridotta, con aumento dei livelli di A β 1-40, 1-42 e 1-38 nel CSF; non vi era un corrispondente aumento dei livelli di A β a livello cerebrale. Non sono stati osservati aumenti di A β 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 con una esposizione pari a circa 2 volte l'AUC al metabolita attivo di sacubitril, LBQ657, sulla base di una dose clinica pediatrica di sacubitril/valsartan di 3,1 mg/kg due volte al giorno. Il meccanismo di questi risultati nei ratti giovani, e di conseguenza la rilevanza per la popolazione pediatrica umana, non è nota. 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. I dati clinici in pazienti pediatrici (studio PANORAMA-HF) non hanno mostrato evidenza che sacubitril/valsartan abbia un impatto su peso corporeo, altezza, circonferenza cranica e frequenza di fratture. La densità ossea non è stata misurata nello studio. Tuttavia, non sono disponibili dati pediatrici a lungo termine sulla crescita (ossea) e sull'incidenza di frattura.

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. La maturazione renale funzionale è un processo continuo entro il primo anno di vita negli umani. Di conseguenza, non può essere esclusa una rilevanza clinica nei pazienti pediatrici di età inferiore a 1 anno, mentre i dati preclinici non indicano problemi di sicurezza per i pazienti pediatrici di età superiore a 1 anno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo del granulo

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Talco

Rivestimento con film

Copolimero di metacrilato butilato basico
Talco
Acido stearico
Sodio laurilsolfato

Componenti dell'involucro della capsula

Neparvis 6_mg/6_mg granulato in capsule da aprire

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Propilene glicole
Ferro ossido rosso (E172)
Soluzione di ammoniaca(concentrata)
Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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 PA/Alu/PVC

Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire

Confezione: 60 capsule

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire

Confezione: 60 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Uso nella popolazione pediatrica

I pazienti e le persone che si prendono cura dei pazienti devono essere istruiti ad aprire attentamente la/e capsula/e per evitare la fuoriuscita o la dispersione del contenuto della capsula nell'aria. Si consiglia di tenere la capsula in posizione verticale con la testa colorata in alto e di staccare la testa dal corpo della capsula.

Il contenuto della capsula deve essere cosperso su 1 o 2 cucchiaini di cibo morbido in un piccolo contenitore.

Gli alimenti contenenti i granuli devono essere consumati immediatamente.

Gli involucri delle capsule vuoti devono essere eliminati immediatamente.

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

Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire

EU/1/16/1103/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 maggio 2016

Data del rinnovo più recente: 11 febbraio 2021

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

Compresse rivestite con film

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

Granulato in capsule da aprire

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Lubiana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

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).

Agenzia Italiana del Farmaco