



CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

2017 / 1



LA RIVISTA DELLE
A S S O C I A Z I O N I
R E G I O N A L I
C A R D I O L O G I
A M B U L A T O R I A L I

Outpatient Cardiology



G. Giappichelli

Rivista trimestrale - 1 - 2017

CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

1/2017

Outpatient Cardiology

LA RIVISTA DELLE
ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

Vol. 25, n. 1, Marzo 2017

Direttori scientifici

Editors in chief

Ettore Antoncicchi, Enrico Orsini

Past editors

Vittorio Fabbrocini, Sandro Fontana

Comitato scientifico

Scientific board

Alfio Bianchi	(Milano)	Alfredo Marchese	(Bari)
Natale Brunetti	(Foggia)	Mario Marzilli	(Pisa)
Tonino Bullitta	(Sassari)	Igor Monducci	(Reggio Emilia)
Vincenzo Carbone	(Napoli)	Alessio Monterecci	(Firenze)
Alberico Catapano	(Milano)	Stefano Nistri	(Vicenza)
Salvatore Cocuzza	(Caltanissetta)	Ugo Oliviero	(Napoli)
Franco Cosmi	(Perugia)	Andrea Passantino	(Cassano Murge)
Achille Dato	(Catania)	Roberto Riccamboni	(Trento)
Matteo Di Biase	(Foggia)	Ketty Savino	(Perugia)
Angiolo Gadducci	(Pisa)	Valentina Trimarco	(Napoli)
Giovanni Gazale	(Sassari)	Michele Vacca	(Cambridge, UK)
Annamaria Gori	(Firenze)	Ugo Vairo	(Bari)
Massimo Grimaldi	(Acquaviva)	Massimo Volpe	(Roma)
Massimo Iacoviello	(Bari)	Alfonso Zito	(Palermo)
Luigi Mansi	(Napoli)		

DIRETTORE RESPONSABILE

Giovanni Battista Zito

© Copyright 2017 - Cardiologia Ambulatoriale
Trimestrale – reg. Tribunale di Napoli, 22 dicembre 1992, n. 4342

G. Giappichelli Editore - 10124 Torino
via Po, 21 - Tel. 011-81.53.111 - Fax 011-81.25.100
Iscrizione al R.O.C. n. 25223
Per abbonamenti: http://www.giappichelli.it/rivista_di_cardiologia_ambulatoriale

ISSN 1971-6818
DOI 10.17473/1971-6818-2017-1



ARCA
A ssociazioni
R egionali
C ardiologi
A mbulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE

Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo

Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata

Antonio Giovanni Cardinale

Calabria

Giuseppe Putorti

Campania

Franco Guarnaccia

Emilia Romagna

Kamal Al Yassini

Lazio

Luciano Arcari

Liguria

Giacomo Susco

Lombardia

Antonio Maggi

Marche

Massimo Offidani

Molise

Carlo Del Mirto

Piemonte

Elena Coletti Moia

Puglia

Umberto Rizzo

Sardegna

Enrico Cuozzo

Sicilia

Luigi Stella Brienza

Toscana

Carlo Panesi

Trentino Alto Adige

Mauro Larcher

Umbria

Maria Gabriella Pinzagli

Veneto

Stefano Nistri

Stampatore: Stampatre s.r.l., via Bologna 220, 10123, Torino

Finito di stampare nel mese di marzo 2017

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941, n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org.

CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

1/2017

Outpatient Cardiology

LA RIVISTA DELLE
ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

SOMMARIO

Editoriale

- 1 Cardiologia 2016. Cosa c'è di nuovo (*E. Antoncecchi, E. Orsini*)

Rassegne

- 10 Studio ecocardiografico della funzione diastolica (*M. Baroni, E. Cerone*)
- 26 Effetti cardiovascolari degli antinfiammatori non steroidei tradizionali e degli inibitori selettivi della COX2 (*A. Belfiore, V. Ostilio Palmieri, C. Di Gennaro, P. Portincasa*)
- 35 La perdita di coscienza nell'anziano: il punto di vista del neurologo (*F.S. Giorgi*)
- 44 La classificazione elettrocardiografica di STEMI e NSTEMI. La transmuralità è davvero un carattere differenziale? (*V.M. Parato*)

Politica sanitaria

- 52 Progetto di assistenza territoriale delle malattie cardiovascolari (*F.P. Calciano, A.G. Cardinale, P. Lacertosa*)

Casi clinici

- 59 Il bacio che ha fatto male al cuore: caso particolare di miopericardite (*L. Filippucci, A. Russo, M.G. Pinzagli*)

Elettrocardiografia

- 64 Extrasistoli ventricolari e sopraventricolari copiose. Tutto qui? (*V. Carbone*)

NORME PER GLI AUTORI

A tutela della trasparenza, la rivista *Cardiologia Ambulatoriale* rende pubblica la propria politica editoriale nelle seguenti istruzioni per gli autori che costituiscono una guida utile alla preparazione dei manoscritti che si vogliono sottoporre alla pubblicazione. *Cardiologia Ambulatoriale*, rivista ufficiale delle Associazioni Regionale Cardiologi Ambulatoriali (A.R.C.A.), pubblica in lingua italiana e inglese editoriali, rassegne, articoli originali, studi di ricerca clinica ed epidemiologica, casistiche cliniche e temi di politica sanitaria, su tutti gli aspetti della medicina cardiovascolare.

1. Invio dei manoscritti

I manoscritti vanno indirizzati via e-mail a: actis@giappichelli.it
Il manoscritto deve essere inviato in forma elettronica, utilizzando uno dei seguenti programmi:
Word per Windows, Word per Macintosh e in carattere Times New Roman 12.

Il file deve avere una doppia spaziatura per facilitare la stampa da sottoporre alla revisione e al lavoro redazionale. Gli Autori devono numerare tutte le pagine del manoscritto in forma consecutiva, iniziando dalla pagina che contiene il titolo, per facilitare il processo editoriale.

Gli Autori devono indicare nella lettera di accompagnamento (si veda successivamente) quale categoria di articolo intendono sottoporre.

2. Categorie degli articoli

Editoriali (solo su invito dell'editor)
Rassegne
Articoli originali
Ricerca clinica ed epidemiologica
Casi clinici
Collaborazioni
Politica sanitaria
Aspetti medico-legali
Valutazione di trial clinici
Recensioni
Comunicazioni brevi
Lettere al Direttore
Corsi e Congressi
Notizie dalla Società
Errata Corrige

Oltre a queste categorie di articoli, *Cardiologia Ambulatoriale* pubblica, su invito, rubriche tematiche quali: Elettrocardiografia, Ecocardiografia, Scompenso, Metabolismo e rischio cardiovascolare, Cardiologia forense.

3. Politica editoriale

Cardiologia Ambulatoriale aderisce alle norme internazionali ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) per l'identificazione della paternità intellettuale di ogni articolo pubblicato. L'*authorship* (paternità intellettuale di un lavoro) si basa su tre condizioni che vanno tutte soddisfatte: 1) contributi sostanziali all'ideazione e al disegno dello studio, all'acquisizione dei dati, o alla loro analisi e interpretazione; 2) stesura dell'articolo o sua revisione critica per quanto riguarda il contenuto intellettuale fondamentale; 3) approvazione finale della versione da pubblicare. La *contributorship* identifica invece coloro che hanno semplicemente contribuito al lavoro ma non sono in possesso dei requisiti 1, 2 e 3 che identificano la *authorship* (ad esempio chi ha eseguito i test, le visite, gli esami dei casi che compongono la casistica di un lavoro sperimentale).

La *guarantorship* identifica chi si dichiara garante dei contenuti dell'articolo.

Tutti i collaboratori che non rispondono ai criteri di *authorship*

possono essere inclusi nella sezione Ringraziamenti. Esempi di persone che dovrebbero essere ringraziate includono chi ha fornito supporto essenzialmente tecnico o il responsabile di un dipartimento che ha dato un contributo di carattere generale.

4. Organizzazione del manoscritto

Il manoscritto da sottoporre per la pubblicazione va organizzato nella forma seguente:

- 1: pagina del titolo;
- 2: pagina dei riassunti;
- 3: testo;
- 4: ringraziamenti;
- 5: bibliografia;
- 6: didascalia delle figure;
- 7: tabelle e figure.

Ognuna delle 7 sezioni deve iniziare in una pagina nuova del manoscritto.

5. Pagina del titolo

La pagina del titolo deve contenere le seguenti informazioni:

- a. Titolo dell'articolo in lingua Italiana ed Inglese. Si invitano gli Autori ad elaborare titoli concisi ma esaurienti e quindi contenenti le informazioni rilevanti per la descrizione dei contenuti del lavoro. Gli Autori dovrebbero includere all'interno del titolo tutte le informazioni che rendano pertinente e specifico il recupero elettronico dell'articolo.
- b. Nome e cognome degli Autori e titoli accademici e scientifici. La rivista pubblica per ogni autore la sigla del titolo accademico/scientifico (ad esempio: MD, PhD, FESC, FACC FAHA...).
- c. Per ogni autore va indicato il nome della istituzione di appartenenza.
- d. Contatti dell'"autore corrispondente". Ovvero: nome, indirizzo civico, numeri di telefono e i fax, indirizzo di posta elettronica dell'autore che viene designato come responsabile della corrispondenza. L'autore corrispondente deve rilasciare la liberatoria per la pubblicazione del suo indirizzo di posta elettronica.
- e. Un titolo breve da utilizzare nell'intestazione di tutte le pagine a sinistra in alto (cd testatina) non superiore a 46 caratteri (lettere e spazi inclusi).
- f. Conteggio delle parole, separatamente per gli abstract e per il testo.
- g. Numero delle figure e delle tabelle per facilitare il controllo sull'effettivo inserimento di tutte le immagini e tabelle prodotte.
- h. Indicazione di un'eventuale fonte/i di sostegno di qualunque natura (nella forma di contratti, attrezzature, farmaci, oppure tutti questi elementi insieme).
- i. Notifica di eventuali conflitti di interesse oppure dichiarazione di assenza di conflitti di interesse. Affinché l'informazione su potenziali conflitti di interesse non passi inosservata essa deve essere inclusa in una pagina separata appositamente dedicata a tale tipo di informazione.

6. Pagina dei riassunti

La pagina dei riassunti deve contenere, in questo ordine:

1. Riassunto in italiano (non richiesto per gli articoli in lingua inglese e per gli editoriali).
 2. Da 3 a 5 parole chiave in italiano (non richieste per gli articoli in lingua inglese e per gli editoriali).
 3. Abstract in inglese (non richiesto per gli editoriali).
 4. Da 3 a 5 key words in inglese (non richieste per gli editoriali).
- I riassunti devono fornire al lettore il contesto o la base dello studio e indicarne gli scopi, le procedure di base, le scoperte maggiormente rilevanti (fornendo la grandezza specifica degli effetti e la loro significatività statistica, se possibile), e le conclusioni principali. Deve inoltre enfatizzare aspetti nuovi e rilevanti dello studio o eventuali osservazioni.
- Per gli articoli originali e di ricerca clinica ed epidemiologica, i riassunti devono essere organizzati nelle seguenti sezioni: 1) Introduzione (Background); 2) Scopo (Aims); 3) Metodi e risultati (Methods and results); 4) Conclusioni (Conclusions).

7. Testo

Il testo degli articoli originali e di ricerca clinica ed epidemiologica deve essere organizzato nelle seguenti sezioni:

1. Introduzione (Background);
2. Metodi (Methods);
3. Risultati (Results);
4. Discussione (Discussion);
5. Conclusioni (Conclusions) (facoltative)

8. Bibliografia

La bibliografia deve essere compilata in stile Vancouver (cioè "author-number system").

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente in numeri Arabi secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in apice. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori.

Riviste

Devono essere citati tutti gli Autori (l'abbreviazione "et al" non può essere usata).

Le riviste devono essere citate con le abbreviazioni utilizzate in *Medline*. Per le riviste non citate in *Medline* deve essere utilizzato il nome per esteso della rivista.

Ogni citazione bibliografica deve comprendere, nell'ordine: a) i nomi degli Autori seguiti dal punto (.) b) titolo dell'articolo citato, seguito dal punto (.), il nome del giornale e l'anno di pubblicazione, seguiti da punto e virgola (;) c) il numero del volume seguito da i due punti (:); d) le pagine iniziale e finale (per esteso). Per gli *Abstract*, il termine "abstr" racchiuso fra parentesi va posposto al numero delle pagine.

Le comunicazioni personali, i manoscritti in preparazione e altri dati non pubblicati non devono essere citati nella bibliografia ma menzionati solo nel testo.

Esempio:

Friedberg DH, Schamroth L. Atrial Parasystole. *Br Heart J* 1970; 32: 172-180.

Libri o capitoli di libri

Per i libri vanno riportati l'Autore/i, il titolo, la città della Casa Editrice, la Casa Editrice, l'anno di pubblicazione del libro e le pagine iniziale e finale della parte citata.

Esempio:

Schamroth L. *I disordini del ritmo cardiaco*. Roma: Murrappese, 1981: 59-67.

Per i capitoli di libri vanno riportati: Autori, titolo del capitolo, Editor(s) seguiti dalla dizione "ed" o "eds" (in parentesi), titolo del libro, città della Casa Editrice, Casa Editrice, anno di pubblicazione del libro, pagine iniziale e finale.

Esempio:

Waldo AL, Carlson MD, Henthorn RW. *Atrial flutter: transient entrainment and related phenomena*. In: Zipes DP, Jalife J (eds).

Cardiac electrophysiology from cell to bedside. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 530-537.

9. Figure

Cardiologia Ambulatoriale pubblica solo figure in bianco e nero. Se vengono sottomesse figure a colori, queste saranno pubblicate in bianco-nero. Gli Autori devono dunque prestare particolare attenzione alla perdita di potere esplicativo delle figure nel passaggio dal colore al bianco-nero.

Le illustrazioni devono essere richiamate nel testo e numerate con numeri arabi secondo l'ordine di citazione nel testo. Ogni figura deve essere accompagnata da un didascalio esplicativo.

È indispensabile che vengano fornite separatamente dal testo (non inserite in un file di Word) e che siano ad alta risoluzione in formato JPG (minimo 300 dpi), oppure TIFF o EPS (minimo 600 dpi).

Per le *flow-chart* è possibile utilizzare un file *Power Point* (con un'ottima qualità grafica). Se una figura è stata già in precedenza pubblicata, citare la fonte originale e allegare l'Autorizzazione scritta alla sua riproduzione ottenuta dal possessore del copyright. L'Autorizzazione dell'autore o della casa editrice non è necessaria nel caso in cui i documenti siano di dominio pubblico.

Didascalio delle figure

Le legende delle illustrazioni devono essere scritte con doppia spaziatura su una pagina separata, con numeri arabi corrispondenti alle illustrazioni. Se nella figura sono utilizzate abbreviazioni, simboli, numeri o lettere per individuare parti dell'illustrazione, segnalare in ordine alfabetico e descrivere ognuna di esse nella legenda.

10. Tabelle

Digitare e stampare ogni tabella con una doppia spaziatura su un foglio separato. Numerare le tabelle con numeri arabi in modo consecutivo seguendo l'ordine della prima citazione nel testo e associare a ognuna di esse (dopo il numero) un breve titolo. Non usare all'interno della tabella linee orizzontali o verticali. Dare ad ogni colonna un'intestazione breve o abbreviata. Gli Autori dovrebbero inserire materiale esplicativo nello spazio delle note, non nell'intestazione. Se si utilizzano dati contenuti in un'altra pubblicazione o provenienti da fonte non pubblicata, ottenere l'Autorizzazione e citare la fonte in modo completo.

Le abbreviazioni e i simboli utilizzati nella tabella devono essere richiamati in ordine alfabetico e spiegati in una breve nota dopo la tabella.

11. Abbreviazioni e simboli

Evitare l'uso di abbreviazioni nel titolo del manoscritto e nei riassunti. La prima volta che si utilizza un'abbreviazione, indicare la parola per esteso e la sua abbreviazione fra parentesi a meno che l'abbreviazione non sia un'unità di misura standard.

12. Lettera di accompagnamento degli autori

Ai manoscritti deve essere allegata una lettera di accompagnamento, che dovrebbe includere le seguenti informazioni:

- Gli scopi ed i risultati sintetici del lavoro sottomesso.
- Una dichiarazione all'editor circa i precedenti lavori già pubblicati sulla stessa materia e gli aspetti innovativi del lavoro attuale sottomesso per la pubblicazione. I lavori precedenti dovrebbero essere specificamente citati nella bibliografia del nuovo lavoro.
- Una dichiarazione che segnali la presenza di relazioni finanziarie o di altro tipo che possano configurarsi come conflitto di interesse, se tale informazione non sia stata inclusa nel manoscritto stesso.
- Una dichiarazione che attesti che tutti gli Autori abbiano letto e approvato l'articolo, che siano stati rispettati tutti i requisiti sull'*authorship* già indicati in precedenza in questo documento,

e che ogni singolo autore ritenga che il manoscritto rappresenti un lavoro onesto nel caso che tale informazione non sia stata fornita in altra forma.

- Il nome, l'indirizzo e il numero di telefono dell'autore corrispondente – che è responsabile di comunicare agli altri Autori lo stato delle revisioni e l'approvazione finale delle bozze di stampa – nel caso che queste informazioni non siano state incluse nel manoscritto stesso.
- La dichiarazione, firmata dal primo Autore, che il lavoro non è stato pubblicato né è oggetto di esame per la pubblicazione su altra rivista.

La lettera di accompagnamento deve contenere un dichiarazione di rinuncia ai diritti di autore a favore dell'Editore e una dichiarazione che il contenuto dell'articolo o parte di esso che si sta sottoponendo per la pubblicazione non sia coperto da copyright a favore di altri soggetti terzi. In caso di sottomissione di materiale protetto da copyright, l'autore corrispondente deve allegare l'Autorizzazione alla pubblicazione del detentore dei diritti di autore.

13. Peer-review

La peer-review è la revisione critica di tutti i manoscritti sottoposti per la pubblicazione alla Rivista *Cardiologia Ambulatoriale*, effettuata da esperti che non fanno parte dello staff editoriale.

La lista di esperti cui viene affidato il processo di revisione dei contributi viene periodicamente pubblicata ed aggiornata alla fine dell'anno sull'ultimo numero della Rivista.

14. Conflitti di interesse

Il conflitto di interesse si configura quando un autore (o l'istituzione di appartenenza), un revisore o un editor hanno relazioni finanziarie o personali che influenzano (o confondono) in modo inappropriato le loro azioni (tali relazioni sono note anche come doppi impegni, interessi divergenti o responsabilità divergenti).

Le relazioni finanziarie (come un rapporto d'impiego, una consulenza, una partecipazione azionaria, un onorario, un parere retribuito di un esperto) sono i conflitti di interesse più facilmente identificabili. Tuttavia, i conflitti di interesse si possono verificare anche per altre ragioni, come, ad esempio, rapporti personali, competitività accademica e passione intellettuale.

Quando gli Autori presentano un manoscritto, sia che si tratti di un articolo o di una lettera, devono rendere nota qualsiasi relazione finanziaria o personale che potrebbe influenzare il loro lavoro. Per evitare ambiguità, gli Autori devono dichiarare esplicitamente se esistono o meno potenziali conflitti di interesse. Gli Autori dovrebbero farlo in una pagina di notifica di conflitto di interesse inclusa nel manoscritto, posta subito dopo la pagina contenente il titolo del manoscritto stesso e, se necessario, fornire ulteriori informazioni nella lettera di accompagnamento del manoscritto.

Gli Autori possono indicare agli editor i nominativi delle persone che non ritengono idonee come revisori del proprio manoscritto perché potrebbero avere potenziali conflitti di interesse, di solito per motivi professionali. Quando possibile, gli Autori dovrebbero spiegare o motivare le loro preoccupazioni; tale informazione è importante per gli editor per decidere se rispettare o meno la richiesta degli Autori.

Va nello stesso modo chiesto ai revisori di dichiarare esplicitamente se esiste o meno un conflitto di interesse.

Gli editor che prendono le decisioni finali circa l'accettazione del

manoscritto non devono avere alcun coinvolgimento di tipo personale, professionale o finanziario in nessuna delle questioni che sono tenuti a giudicare.

15. Correzioni, ritrattazioni ed "espressioni di preoccupazione"

Nel caso in cui in articoli già pubblicati si riscontrino degli errori, la relativa segnalazione/errata corrige apparirà in un numero successivo della Rivista, su una pagina numerata e la relativa pagina dedicata alle correzioni verrà elencata nell'Indice dei contenuti.

Nel caso in cui sia stato pubblicato un lavoro di dubbia trasparenza o originalità, o se emergessero dubbi sostanziali riguardo all'onestà o integrità di un lavoro, presentato o pubblicato, gli editori dovranno procedere ad una espressione di preoccupazione (*expression of concern*) relativa agli aspetti della conduzione o integrità del lavoro.

16. Copyright

La Rivista *Cardiologia Ambulatoriale* chiede agli Autori di inserire nella lettera di accompagnamento una espressa rinuncia del copyright (diritto d'autore) a favore dell'Editore nonché l'autocertificazione che tutto il contenuto dell'articolo che si sta sottoponendo per la pubblicazione non sia coperto da copyright a favore di altri soggetti terzi, con la specifica e personale assunzione di responsabilità concernente eventuale pubblicazione di materiale coperto da copyright e contemporanea esclusione di responsabilità dell'Editore.

17. Sovrapposizione di pubblicazioni (pubblicazioni ridondanti/doppie)

Cardiologia Ambulatoriale non considera per la pubblicazione manoscritti che siano stati contemporaneamente presi in considerazione da altre riviste.

Ciò non preclude che possa essere preso in considerazione un lavoro completo che segua la pubblicazione di quello preliminare (come per esempio un *abstract* esposto in un meeting professionale) né che si possa prendere in considerazione un contributo presentato a un meeting scientifico ma non pubblicato per intero o considerato per la pubblicazione nel formato degli atti o simile. Gli Autori, quando sottopongono per la pubblicazione un contributo, devono sempre informare gli Editori, nella lettera di accompagnamento, di tutte le situazioni di cui al precedente capoverso poiché tali situazioni potrebbero determinare una pubblicazione ridondante o doppia.

L'autore deve avvertire gli Editori se il manoscritto contiene argomenti su cui l'autore ha già pubblicato un precedente rapporto o ha presentato un rapporto correlato a un'altra pubblicazione.

Un qualsiasi eventuale rapporto del genere va infatti riportato e citato come riferimento bibliografico nel nuovo documento.

Copia di tale materiale deve essere allegata al manoscritto sottoposto per facilitare l'editor a decidere come trattare la questione.

I manoscritti vanno indirizzati a:

G. Giappichelli Editore s.r.l.

Via Po, 21

10124 Torino

Tel. 011.8153.542

E-mail: actis@giappichelli.it



Entresto®
sacubitril/valsartan

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa rivestita con film contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico). **Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film.** Ogni compressa rivestita con film contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico). **Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film.** Ogni compressa rivestita con film contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa). **Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film.** Compressa rivestita con film di colore bianco violaceo, ovoidale, biconvessa, con bordi smussati, non divisibile, con impresso "NVR" su un lato e "LZ" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 13,1 mm x 5,2 mm. **Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film.** Compressa rivestita con film di colore giallo pallido, ovoidale, biconvessa, con bordi smussati, non divisibile con impresso "NVR" su un lato e "L1" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 13,1 mm x 5,2 mm. **Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film.** Compressa rivestita con film di colore rosa chiaro, ovoidale, biconvessa, con bordi smussati, non divisibile, con impresso "NVR" su un lato e "L11" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 15,1 mm x 6,0 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Entresto è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione (vedere paragrafo 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione. Posologia.** La dose iniziale raccomandata di Entresto è una compressa da 49 mg/51 mg due volte al giorno, ad eccezione delle condizioni descritte di seguito. La dose deve essere raddoppiata ogni 2-4 settimane fino al raggiungimento della dose ottimale di una compressa da 97 mg/103 mg due volte al giorno, in base alla tollerabilità del paziente (vedere paragrafo 5.1). Se i pazienti manifestano problemi di tollerabilità (pressione arteriosa sistolica [PAS] ≤ 95 mmHg, ipotensione sintomatica, iperkaliemia, disfunzione renale), si raccomanda un aggiustamento della dose dei medicinali somministrati in concomitanza, la temporanea riduzione della dose o l'interruzione di Entresto (vedere paragrafo 4.4). Nello studio PARADIGM-HF, Entresto è stato somministrato in associazione ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca, al posto di un ACE inibitore o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) (vedere paragrafo 5.1). Vi è una limitata esperienza in pazienti che non stanno assumendo un ACE inibitore o un ARB o che stanno assumendo basse dosi di questi medicinali, pertanto in questi pazienti sono raccomandati un dosaggio iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno e un lento incremento della dose (raddoppio della dose ogni 3-4 settimane) (vedere "Titration" nel paragrafo 5.1). Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livello sierico di potassio $>5,4$ mmol/l o con PAS <100 mmHg (vedere paragrafo 4.4). Una dose iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno deve essere considerata per i pazienti con PAS da ≥ 100 a 110 mmHg. Entresto non deve essere somministrato in associazione con un ACE inibitore o un ARB. A causa del rischio potenziale di angioedema quando è utilizzato in concomitanza con un ACE inibitore, non deve essere iniziato per almeno 36 ore dopo la sospensione della terapia con ACE inibitore (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5). Il valsartan contenuto in Entresto ha una biodisponibilità maggiore rispetto al valsartan in altre formulazioni in compressa in commercio (vedere paragrafo 5.2). Nel caso venga dimenticata una dose, il paziente deve assumere la dose successiva quando previsto. **Popolazioni speciali. Anziani.** La dose deve essere in linea con la funzione renale del paziente anziano. **Compromissione renale.** Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²). Una dose iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno deve essere considerata nei pazienti con moderata compromissione renale (eGFR 30-60 ml/min/1,73 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), Entresto deve essere usato con cautela e si raccomanda una dose iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno. Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di Entresto non è raccomandato. **Compromissione epatica.** Non è richiesto un aggiustamento della dose quando Entresto è somministrato a pazienti con lieve compromissione epatica (classificazione Child-Pugh A). Vi è una limitata esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica moderata (classificazione Child-Pugh B) o con valori di AST/ALT più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Entresto deve essere usato con cautela in questi pazienti e la dose iniziale raccomandata è 24 mg/26 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Entresto è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi (classificazione Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3). **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di

Entresto in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione.** Uso orale. Entresto può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere di acqua. **4.3 Controindicazioni.** • Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. • Uso concomitante di ACE inibitori (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Entresto non deve essere somministrato fino a 36 ore dopo la sospensione della terapia con ACE inibitore. • Storia nota di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitore o ARB (vedere paragrafo 4.4). • Angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.4). • Uso concomitante di medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 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. Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).** • L'associazione di Entresto con un ACE inibitore è controindicata a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Entresto non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. Se il trattamento con Entresto viene interrotto, la terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di Entresto (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5). • L'associazione di Entresto con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). L'associazione di Entresto con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). • Entresto contiene valsartan e pertanto non deve essere co-somministrato con un altro medicinale contenente ARB (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). **Ipotensione.** Il trattamento non deve essere iniziato a meno che il valore della PAS sia ≥ 100 mmHg. I pazienti con PAS <100 mmHg non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1). Sono stati riportati casi di ipotensione sintomatica in pazienti trattati con Entresto durante gli studi clinici (vedere paragrafo 4.8), specialmente in pazienti di età ≥ 65 anni, in pazienti con malattia renale e in pazienti con bassa PAS (<112 mmHg). Quando si inizia la terapia o durante la titolazione della dose di Entresto, la pressione del sangue deve essere monitorata di routine. Se si verifica ipotensione, si raccomanda una temporanea riduzione della dose o la sospensione di Entresto (vedere paragrafo 4.2). Si deve considerare un aggiustamento del dosaggio dei diuretici, degli antipertensivi concomitanti e il trattamento di altre cause di ipotensione (es. ipovolemia). 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 Entresto, tuttavia, tale azione correttiva deve essere attentamente valutata rispetto al rischio di un sovraccarico di volume. **Compromissione della funzione renale.** La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve comprendere sempre l'esame della funzione renale. I pazienti con compromissione renale da lieve a moderata sono più a rischio di sviluppare ipotensione (vedere paragrafo 4.2). C'è un'esperienza clinica molto limitata in pazienti con grave compromissione renale (GFR stimata <30 ml/min/1,73 m²) e questi pazienti possono presentare il rischio più elevato di ipotensione (vedere paragrafo 4.2). Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di Entresto non è raccomandato. **Peggioramento della funzione renale.** L'uso di Entresto può essere associato a una diminuzione della funzione renale. Il rischio può essere ulteriormente aumentato dalla disidratazione o dall'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.5). La riduzione della dose deve essere considerata nei pazienti che sviluppano una diminuzione clinicamente significativa della funzione renale. **Iperkaliemia.** Il trattamento non deve essere iniziato se il livello sierico di potassio è $>5,4$ mmol/l. L'uso di Entresto può essere associato a un aumento del rischio di iperkaliemia, anche se può verificarsi ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico, specialmente nei pazienti che presentano fattori di rischio come compromissione renale, diabete mellito o ipoadosteronismo o sono in dieta ad alto contenuto di potassio o in trattamento con antagonisti dei mineralcorticoidi (vedere paragrafo 4.2). Se i pazienti manifestano un'iperkaliemia clinicamente rilevante, si raccomanda l'aggiustamento della dose dei medicinali concomitanti o la temporanea riduzione della dose o la sospensione. Se il livello di potassio sierico è $>5,4$ mmol/l, si deve considerare l'interruzione. **Angioedema.** È stato riportato angioedema in pazienti trattati con Entresto. Se si manifesta angioedema, Entresto deve essere immediatamente sospeso e si deve instaurare una terapia appropriata e il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi. Non deve essere somministrato di nuovo. In casi di angioedema confermato dove il gonfiore è stato limitato al viso e alle labbra, in generale la condizione si è risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi. L'angioedema associato a edema della laringe può essere fatale. Quora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie aeree, si deve subito somministrare una terapia appropriata, es. soluzione di adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) per via sottocutanea e/o misure necessarie per assicurare la pervietà delle vie aeree. Non sono stati studiati pazienti con una precedente storia di angioedema. Poiché essi possono essere a maggior rischio di angioedema, si raccomanda cautela se Entresto è usato in questi pazienti. Entresto è controindicato in pazienti con una storia nota di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitore o ARB o con angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.3). I pazienti di razza nera hanno una maggiore suscettibilità a sviluppare angioedema (vedere paragrafo 4.8). **Pazienti con stenosi dell'arteria renale.** Entresto può aumentare i livelli di urea ematica e di creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale o unilaterale dell'arteria renale. In pazienti con stenosi dell'arteria renale si richiede cautela e si raccomanda il monitoraggio della funzione renale. **Pazienti con classificazione funzionale NYHA IV.** Si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con Entresto nei pazienti con classificazione funzionale NYHA IV a causa della limitata

esperienza clinica in questa popolazione. **Peptide natriuretico di tipo B (BNP).** Il BNP non è un marcatore adeguato dell'insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con Entresto perché è un substrato della neprilina (vedere paragrafo 5.1). **Pazienti con compromissione epatica.** Vi è una limitata esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica moderata (classificazione Child-Pugh B) o con valori di AST/ALT più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. In questi pazienti, l'esposizione può essere aumentata e la sicurezza non è stabilità. Pertanto si raccomanda cautela quando è usato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Entresto è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica, cirrosi biliare o colestasi (classificazione Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione. Interazioni con conseguente controindicazione. ACE inibitori.** L'uso concomitante di Entresto e ACE inibitori è controindicato in quanto l'inibizione concomitante della neprilina (NEP) e dell'ACE può aumentare il rischio di angioedema. Entresto non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. La terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di Entresto (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). **Aliskiren.** L'uso concomitante di Entresto e medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3). L'associazione di Entresto con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La combinazione di Entresto con aliskiren è potenzialmente associata a una maggiore frequenza di eventi avversi come ipotensione, iperkaliemia e diminuzione della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **Interazioni con conseguente uso concomitante non raccomandato.** Entresto contiene valsartan e pertanto non deve essere co-somministrato con un altro medicinale contenente ARB (vedere paragrafo 4.4). **Interazioni che richiedono precauzioni. Substrati di OATP1B1 e OATP1B3, es. statine.** Dati *in vitro* indicano che sacubitril inibisce i trasportatori OATP1B1 e OATP1B3. Entresto può pertanto aumentare l'esposizione sistemica dei substrati di OATP1B1 e OATP1B3 come le statine. La co-somministrazione di Entresto ha aumentato la C_{max} di atorvastatina e dei suoi metaboliti fino a 2 volte e l'AUC fino a 1,3 volte. Si deve prestare cautela quando Entresto è co-somministrato con le statine. Quando simvastatina e Entresto sono stati co-somministrati, non sono state osservate interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti. **Inibitori della PDE5 incluso sildenafil.** In pazienti con ipertensione l'aggiunta di una dose singola di sildenafil a Entresto allo stato stazionario è stata associata a una riduzione della pressione arteriosa significativamente maggiore rispetto alla sola somministrazione di Entresto. Pertanto si deve prestare cautela quando si inizia sildenafil o un altro inibitore della PDE5 in pazienti trattati con Entresto. **Potassio.** L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (triamterene, amiloride), di antagonisti dei mineralcorticoidi (es. spironolattone, eplerenone), di integratori del potassio, sostituiti del sale contenenti potassio o altri agenti (come eparina) può portare ad aumenti del potassio e della creatinina sierica. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico se Entresto è co-somministrato con questi agenti (vedere paragrafo 4.4). **Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2).** In pazienti anziani, in pazienti volume depleti (inclusi quelli in terapia con diuretici) o in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso concomitante di Entresto e FANS può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale. Pertanto si raccomanda il monitoraggio della funzione renale quando si inizia o si modifica il trattamento di Entresto in pazienti che stanno assumendo in concomitanza FANS (vedere paragrafo 4.4). **Litio.** Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Non sono state studiate interazioni tra Entresto e litio. Pertanto, questa associazione non è raccomandata. Se l'uso dell'associazione risultasse necessario, si raccomanda un monitoraggio accurato dei livelli sierici di litio. Se si utilizza anche un diuretico, il rischio di tossicità del litio potrebbe essere ulteriormente incrementato. **Furosemide.** La co-somministrazione di Entresto e furosemide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di Entresto ma ha ridotto la C_{max} e l'AUC della furosemide del 50% e del 28%, rispettivamente. Mentre non c'è stato alcun cambiamento rilevante del volume delle urine, l'escrezione urinaria di sodio è stata ridotta entro 4 ore e 24 ore dopo la co-somministrazione. La dose media giornaliera di furosemide è rimasta invariata dal basale fino alla fine dello studio PARADIGM-HF nei pazienti trattati con Entresto. **Nitriti, es. nitroglicerina.** Non vi è stata interazione farmacologica tra Entresto e nitroglicerina somministrata per via endovenosa per quanto riguarda la riduzione della pressione arteriosa. La co-somministrazione di nitroglicerina e Entresto è stata associata a una differenza di trattamento di 5 battiti/minuto nella frequenza cardiaca rispetto alla somministrazione della sola nitroglicerina. Un simile effetto sulla frequenza cardiaca si può manifestare quando Entresto è co-somministrato con nitriti sublinguali, orali o transdermici. In generale non è richiesto alcun aggiustamento della dose. **Trasportatori OATP1B1 e OATP1B3.** Il metabolismo attivo di sacubitril (LBQ657) e valsartan sono substrati di OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3; valsartan è anche substrato di MRP2. Pertanto la co-somministrazione di Entresto con inibitori di OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (es. rifampicina, ciclosporina), OAT1 (es. tenofovir, cidofovir) o di MRP2 (es. ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica di LBQ657 o di valsartan. Si deve prestare appropriata attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi medicinali. **Metformina.** La co-somministrazione di Entresto e metformina ha ridotto sia la C_{max} sia l'AUC di metformina del 23%. La rilevanza clinica di queste evidenze non è nota. Pertanto, quando si inizia la terapia con Entresto in pazienti in trattamento con metformina, si deve valutare lo stato clinico del paziente. **Interazioni non significative.** Non sono state osservate interazioni tra farmaci clinicamente rilevanti quando Entresto è stato co-somministrato con digossina, warfarin, idroclorotiazide, amlodipina, omeprazolo, carvedilolo o una combinazione di levonorgestrel/etinil estradiolo. **Interazioni con CYP450.** Gli studi di metabolismo *in vitro* indicano che il potenziale di interazioni farmacologiche basate sul CYP450 è basso in quanto vi è un limitato metabolismo di Entresto tramite gli enzimi CYP450. Entresto non induce o inibisce gli enzimi CYP450. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Gravidanza.** L'uso di Entresto non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). **Valsartan.** L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con ARBs, un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ARB. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ARBs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. 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). **Entresto.** Non vi sono dati sull'uso di Entresto in donne in gravidanza. Studi in animali con Entresto hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). **Allattamento.** Non è noto se Entresto sia escreto nel latte materno. I componenti di Entresto, sacubitril e valsartan, sono stati escreti nel latte di ratti che allattano (vedere paragrafo 5.3). A causa del potenziale rischio di reazioni avverse in neonati/infanti allattati, questo non è raccomandato durante l'allattamento. Si deve decidere se rinunciare all'allattamento al seno o sospendere la somministrazione di Entresto durante l'allattamento, tenendo in considerazione l'importanza del trattamento con Entresto per la madre. **Fertilità.** Non vi sono dati disponibili sull'effetto di Entresto sulla fertilità umana. Non è stata dimostrata alcuna compromissione della fertilità in studi con il medicinale nei ratti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Entresto altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve considerare che possono occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza. **4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza.** Le reazioni avverse più frequentemente riportate durante il trattamento con Entresto sono state ipotensione, iperkaliemia e compromissione renale (vedere paragrafo 4.4). È stato riportato angioedema in pazienti trattati con Entresto (vedere la descrizione di eventi avversi selezionati). La sicurezza di Entresto in pazienti con insufficienza cardiaca cronica è stata valutata nello studio pivotale di fase 3 PARADIGM-HF che ha confrontato pazienti trattati due volte al giorno con 97 mg/103 mg di Entresto (n=4203) o con 10 mg di enalapril (n=4229). I pazienti randomizzati al gruppo con Entresto hanno ricevuto il trattamento per una durata di esposizione mediana di 24 mesi; 3271 pazienti sono stati trattati per più di un anno. Nello studio PARADIGM-HF, i soggetti erano precedentemente trattati con ACE inibitori e/o ARBs e dovevano anche aver completato con successo il periodo di run-in sequenziale con enalapril e Entresto (esposizione media al farmaco di 15 e 29 giorni, rispettivamente) prima di essere randomizzati nella fase in doppio cieco. Durante il periodo di run-in con enalapril, 1102 pazienti (10,5%) hanno sospeso definitivamente lo studio, 5,6% a causa di una reazione avversa, più comunemente disfunzione renale (1,7%), iperkaliemia (1,7%) e ipotensione (1,4%). Durante il periodo di run-in con Entresto, il 10,4% dei pazienti ha sospeso definitivamente lo studio, 5,9% a causa di una reazione avversa, più comunemente disfunzione renale (1,8%), ipotensione (1,7%) e iperkaliemia (1,3%). Per le sospensioni durante il periodo di run-in, la percentuale di reazioni avverse presentate nella tabella sottostante può essere inferiore rispetto alla percentuale di reazioni avverse attese nella pratica clinica. La sospensione della terapia a causa di una reazione avversa nel periodo in doppio cieco dello studio PARADIGM-HF si è verificata in 450 pazienti trattati con Entresto (10,7%) e in 516 pazienti trattati con enalapril (12,2%). **Tabella delle reazioni avverse.** Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in ordini di frequenza, partendo dalle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1000); molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

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

* Vedere la descrizione di reazioni avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate. Angioedema. Angioedema è stato riportato in pazienti trattati con Entresto. Nello studio PARADIGM-HF, angioedema è stato riportato nello 0,5% dei pazienti trattati con Entresto rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati con enalapril. Una maggiore incidenza di angioedema è stata osservata nei pazienti di razza nera trattati con Entresto (2,4%) e enalapril (0,5%) (vedere paragrafo 4.4). **Iperkaliemia e potassio sierico.**

Nello studio PARADIGM-HF, iperkaliemia e concentrazioni di potassio sierico >5,4 mmol/l sono state riportate nell'11,6% e nel 19,7% dei pazienti trattati con Entresto e nel 14,0% e nel 21,1% dei pazienti trattati con enalapril, rispettivamente. **Pressione arteriosa.** Nello studio PARADIGM-HF, ipotensione e pressione arteriosa sistolica bassa clinicamente rilevante (<90 mmHg e diminuzione dal basale >20 mmHg) sono state riportate nel 17,6% e nel 4,76% dei pazienti trattati con Entresto rispetto all'11,9% e il 2,67% dei pazienti trattati con enalapril, rispettivamente. **Compromissione renale.** Nello studio PARADIGM-HF, una compromissione renale è stata riportata nel 10,1% dei pazienti trattati con Entresto e nell'11,5% dei pazienti trattati con enalapril. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; antagonisti dell'angiotensina II, altre associazioni, codice ATC: C09DX04. **Meccanismo d'azione.** Entresto mostra di possedere il meccanismo di azione di un inibitore della neprililina e del recettore dell'angiotensina mediante l'inibizione simultanea della neprililina (endopeptidasi neutra, NEP) tramite LBQ657, il metabolita attivo del profarmaco sacubitril, e mediante il blocco del recettore dell'angiotensina II tipo-1 (AT1) tramite valsartan. I benefici cardiovascolari complementari di Entresto in pazienti con insufficienza cardiaca sono attribuiti all'incremento dei peptidi degradati dalla neprililina, 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 ciclasa, 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 Entresto sono stati valutati dopo somministrazioni di dosi singole e multiple in soggetti sani e in pazienti con insufficienza cardiaca e sono coerenti con l'inibizione simultanea della neprililina e con il blocco del RAAS. In uno studio controllato verso valsartan della durata di 7 giorni in pazienti con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), la somministrazione di Entresto ha determinato un incremento iniziale della natriuresi, un aumento del cGMP nelle urine e una diminuzione dei livelli plasmatici del peptide natriuretico proatriale medio-regionale (MR-proANP) e del frammento N terminale del pro-ormone del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) rispetto a valsartan. In uno studio della durata di 21 giorni in pazienti con HFrEF, Entresto ha aumentato significativamente l'ANP e il cGMP urinario e il cGMP plasmatico, e ha diminuito il NT-proBNP plasmatico, l'aldosterone e l'endotelina-1 rispetto al basale. Il recettore AT1 è stato anche bloccato, come evidenziato dall'aumento dell'attività della renina plasmatica e delle concentrazioni della renina nel plasma. Nello studio PARADIGM-HF, Entresto ha diminuito il NT-proBNP plasmatico e aumentato il BNP plasmatico e il cGMP urinario rispetto a enalapril. Il BNP non è un marcatore adeguato dell'insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con Entresto perché il BNP è un substrato della

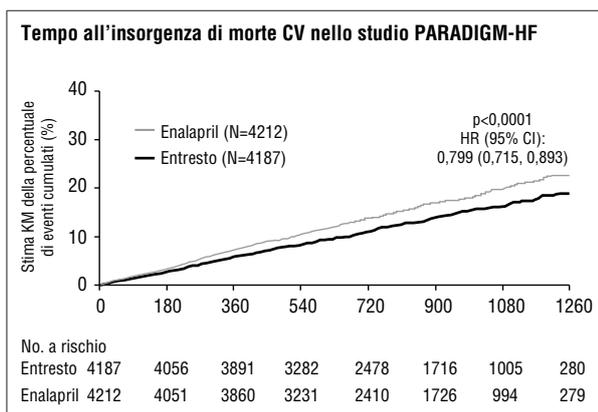
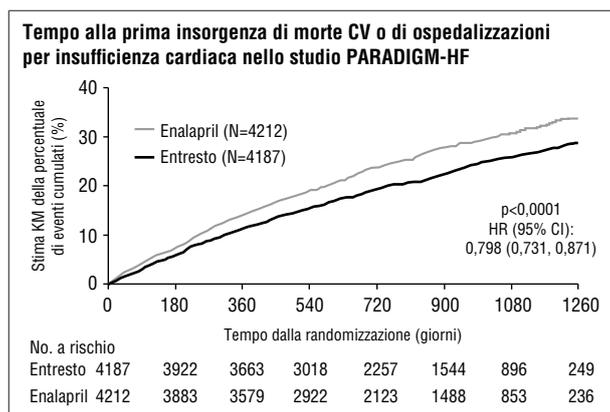
neprililina (vedere paragrafo 4.4). Il NT-proBNP non è un substrato della neprililina e di conseguenza è un marcatore più adeguato. In uno studio clinico approfondito sul QTC in soggetti sani di sesso maschile, dosi singole di Entresto 194 mg di sacubitril/206 mg di valsartan e 583 mg di sacubitril/617 mg di valsartan non hanno avuto effetto sulla ripolarizzazione cardiaca. La neprililina è uno dei molteplici enzimi coinvolti nella clearance dell'amiloide- β ($A\beta$) dal tessuto cerebrale e dal fluido cerebrospinale (CSF). La somministrazione di Entresto 194 mg di sacubitril/206 mg di valsartan una volta al giorno per due settimane in soggetti sani è stata associata a un aumento della $A\beta$ 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 era uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco su 8.442 pazienti che ha confrontato Entresto rispetto a enalapril, entrambi somministrati a pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica, classe NYHA II-IV e ridotta frazione di eiezione (frazione di eiezione ventricolare [LVEF] \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 Entresto 100 mg due volte al giorno, con l'incremento della dose a 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.8 per le sospensioni durante questo periodo). I pazienti sono stati quindi randomizzati nel periodo in doppio cieco dello studio durante il quale sono stati trattati con Entresto 200 mg o con enalapril 10 mg due volte al giorno [Entresto (n=4209); enalapril (n=4233)]. 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 Entresto, alla fine dello studio il 76% dei pazienti è rimasto in trattamento con la dose ottimale di 200 mg due volte al giorno (dose media giornaliera di 375 mg). Nel gruppo di trattamento con enalapril, alla fine dello studio il 75% dei pazienti è rimasto in trattamento con la dose ottimale di 10 mg due volte al giorno (dose media giornaliera di 18,9 mg). Entresto è stato superiore a enalapril, riducendo il rischio di morte cardiovascolare e le ospedalizzazioni da insufficienza cardiaca al 21,8% rispetto al 26,5% per i pazienti trattati con enalapril. La riduzione assoluta del rischio è stata del 4,7% per l'endpoint composito di morte CV o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HF), 3,1% per il solo componente morte CV e 2,8% per il solo componente prima ospedalizzazione per HF. La riduzione del rischio relativo è stata del 20% rispetto a enalapril (vedere Tabella 2). Questo effetto è stato osservato precocemente e si è mantenuto durante la durata dello studio (vedere Figura 1). Entrambi i componenti hanno contribuito alla riduzione del rischio. La morte improvvisa rappresentava il 45% delle morti cardiovascolari ed è stata ridotta del 20% nei pazienti trattati con Entresto rispetto ai pazienti trattati con enalapril (HR 0,80, p=0,0082). L'insufficienza di pompa rappresentava il 26% delle morti cardiovascolari ed è stata ridotta del 21% nei pazienti trattati con Entresto rispetto ai pazienti trattati con enalapril (HR 0,79, p=0,0338). Questa riduzione del rischio è stata osservata in modo costante in tutti i sottogruppi compresi genere, età, razza, provenienza geografica, classe NYHA (II/III), frazione di eiezione, funzione renale, storia di diabete o di ipertensione, precedente terapia per l'insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale. Entresto ha migliorato la sopravvivenza con una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause del 2,8% (Entresto, 17%, enalapril, 19,8%). La riduzione del rischio relativo è stata del 16% rispetto a enalapril (vedere Tabella 2).

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

	Entresto N=4187# n (%)	Enalapril N=4212# 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)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,000002
Componenti individuali dell'endpoint primario composito					
Morte CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Endpoint secondario					
Mortalità per tutte le cause	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

* L'endpoint primario era definito come il tempo al primo evento di morte CV o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. ** La morte CV comprende tutti i pazienti deceduti fino alla data limite indipendentemente da precedente ospedalizzazione. *** p-value 1-coda. # Serie complete di analisi.

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



TITRATION. TITRATION era uno studio di sicurezza e tollerabilità della durata di 12 settimane condotto in 538 pazienti con insufficienza cardiaca cronica (classe NYHA II-IV) e disfunzione sistolica (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$) 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 Entresto di 50 mg due volte al giorno e sono stati titolati fino a 100 mg due volte al giorno, quindi alla dose ottimale di 200 mg al giorno con uno schema di titolazione di 3 settimane o di 6 settimane. Un numero maggiore di pazienti che non erano mai stati trattati con precedente terapia con ACE inibitore o ARB o che erano in terapia con basse dosi (equivalente a <10 mg di enalapril/die), sono stati in grado di raggiungere e mantenere la dose di 200 mg di Entresto quando l'aumento della dose era stato raggiunto in 6 settimane (84,8%) rispetto a 3 settimane (73,6%). Complessivamente, il 76% dei pazienti ha raggiunto e mantenuto la dose ottimale di Entresto di 200 mg due volte al giorno senza alcuna interruzione della dose o riduzione del dosaggio per 12 settimane. **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Il valsartan contenuto in Entresto è più biodisponibile rispetto al valsartan in altre formulazioni in compresse disponibili in commercio; il quantitativo di 26 mg, 51 mg e 103 mg di valsartan in Entresto è equivalente a 40 mg, 80 mg e 160 mg di valsartan in altre formulazioni in compresse disponibili in commercio, rispettivamente. **Absorbimento.** Dopo somministrazione orale, Entresto si dissocia in valsartan e nel profarmaco sacubitril. Sacubitril è ulteriormente metabolizzato a LBQ657, il metabolita attivo. Questi raggiungono il picco di concentrazione plasmatica in 2 ore, 1 ore e 2 ore, rispettivamente. Si stima che la biodisponibilità assoluta orale di sacubitril e di valsartan sia più del 60% e del 23%, rispettivamente. A seguito della duplice somministrazione giornaliera di Entresto, i livelli allo stato stazionario di sacubitril, LBQ657 e valsartan sono raggiunti in tre giorni. Allo stato stazionario, sacubitril e valsartan non si accumulano in modo significativo, mentre LBQ657 ha un accumulo di 1,6 volte. La somministrazione con il cibo non ha un impatto clinicamente significativo sulle esposizioni sistemiche di sacubitril, LBQ657 e valsartan. Entresto può pertanto essere somministrato con o senza cibo. **Distribuzione.** Sacubitril, LBQ657 e valsartan sono altamente legati alle proteine plasmatiche (94-97%). Sulla base del confronto tra l'esposizione nel plasma e nel CSF, LBQ657 attraversa la barriera ematoencefalica in misura limitata (0,28%). Il volume medio apparente di distribuzione di valsartan e di sacubitril è stato da 75 litri a 103 litri, rispettivamente. **Biotrasformazione.** Sacubitril è prontamente convertito a LBQ657 mediante le carboxilesterasi 1b e 1c; LBQ657 non è ulteriormente metabolizzato in modo significativo. Valsartan è minimamente metabolizzato in quanto solo circa il 20% della dose viene recuperata in forma di metaboliti. Un metabolita idrossilato di valsartan è stato identificato nel plasma a basse concentrazioni ($<10\%$). Poiché 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. **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 Entresto da 24 mg di sacubitril/26 mg di valsartan a 97 mg di sacubitril/103 mg di valsartan. **Popolazioni speciali. Anziani.** Nei soggetti di età superiore ai 65 anni, l'esposizione a LBQ657 e a valsartan è aumentata del 42% e del 30%, rispettivamente, rispetto a soggetti più giovani. **Compromissione della funzione renale.** 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 arruolati nello studio PARADIGM-HF). L'esposizione di valsartan è risultata simile in pazienti con compromissione renale moderata e severa in confronto a pazienti con lieve compromissione renale lieve. Non sono stati condotti studi nei pazienti sottoposti a dialisi. Tuttavia LBQ657 e valsartan si legano ampiamente alle proteine plasmatiche e pertanto è improbabile che possano essere eliminati in modo efficace dalla dialisi. **Compromissione della funzione epatica.** Nei pazienti con compromissione epatica da lieve 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. Entresto non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **Effetto legato al genere.** La farmacocinetica di Entresto (sacubitril, LBQ657 e valsartan) è risultata simile tra soggetti di sesso maschile e femminile. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici (inclusi gli studi con i componenti sacubitril e valsartan e/o Entresto) non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità. **Fertilità, riproduzione e sviluppo.** Il trattamento di Entresto durante la fase di organogenesi ha determinato un aumento della mortalità embrionaria 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 Entresto $\geq 4,9$ 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 (sternbro deforme, ossificazione bipartita dello sternbro) è stato osservato in conigli a una dose di Entresto di 4,9 mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die. Gli effetti avversi embrionari di Entresto sono attribuiti all'attività di antagonista del recettore dell'angiotensina (vedere paragrafo 4.6). Il trattamento con sacubitril durante la fase di organogenesi ha determinato mortalità embrionaria e tossicità embrionaria (riduzione del peso corporeo fetale e malformazioni scheletriche) nel coniglio a dosi associate a tossicità per la madre (500 mg/kg/die; 5,7 volte la MRHD sulla base dell'AUC di LBQ657). Un lieve ritardo

generalizzato di ossificazione è stato osservato a dosi >50 mg/kg/die. Questa evidenza non è considerata come avversa. Non è stata osservata nessuna evidenza di tossicità embrionaria o di teratogenicità nel ratto trattato con sacubitril. Il livello senza effetti avversi osservati di tipo embrionaria (NOAEL) per sacubitril è stato di almeno 750 mg/kg/die nel ratto e 200 mg/kg/die nel coniglio (2,2 volte la MRHD sulla base dell'AUC di LBQ657). Studi sullo sviluppo pre e post natale nel ratto condotti con alte dosi di sacubitril fino a 750 mg/kg/die (2,2 volte la MRHD sulla base dell'AUC) e con dosi di valsartan fino a 600 mg/kg/die (0,86 volte la MRHD sulla base dell'AUC) indicano che il trattamento con Entresto durante l'organogenesi, la gravidanza e l'allattamento può influenzare lo sviluppo e la sopravvivenza della prole. **Altre evidenze precliniche.** **Entresto.** Gli effetti di Entresto sulle concentrazioni di amiloide- β nel CSF e nel tessuto cerebrale sono stati valutati in scimmie cynomolgus giovani (2-4 anni) trattate con Entresto (24 mg di sacubitril/26 mg di valsartan/kg/die) per due settimane. In questo studio, la clearance della β nel CSF in scimmie cynomolgus era ridotta, con aumento dei livelli di β 1-40, 1-42 e 1-38 nel CSF; non vi era un corrispondente aumento dei livelli di β a livello cerebrale. Non sono stati osservati aumenti di 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 Entresto alla dose di 146 mg di sacubitril/154 mg di valsartan/kg/die per 39 settimane, non c'è stata evidenza di presenza di placche di amiloide nel tessuto cerebrale. Il contenuto di amiloide non è stato tuttavia misurato quantitativamente in questo studio. **Sacubitril.** In ratti giovani trattati con sacubitril (da 7 a 70 giorni dopo la nascita), c'è stata una riduzione dello sviluppo della massa ossea e della crescita ossea correlata all'età. Uno studio in ratti adulti ha mostrato solo un minimo effetto transitorio inibitorio sulla densità minerale ossea ma non su qualsiasi altro parametro relativo alla crescita ossea, che suggerisce che non ci sia alcun effetto rilevante di sacubitril sull'osso nella popolazione di pazienti adulti in condizioni normali. Tuttavia non può essere esclusa una lieve transitoria interferenza di sacubitril nella fase iniziale di guarigione della frattura negli adulti. **Valsartan.** In ratti giovani trattati con valsartan (da 7 a 70 giorni dopo la nascita), dosi di 1 mg/kg/die hanno prodotto cambiamenti renali persistenti e irreversibili costituiti da nefropatia tubolare (talvolta accompagnata da necrosi epiteliale tubulare) e dilatazione pelvica. Questi cambiamenti renali rappresentano un atteso effetto farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e degli antagonisti dei recettori di tipo I dell'angiotensina II; tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione nel genere umano, che potrebbe estendersi occasionalmente fino a 44 settimane dopo il concepimento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Nucleo della compressa. Cellulosa microcristallina, Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione, Croscopolone, tipo A, Magnesio stearato, Talco, Silice colloidale anidra. **Rivestimento. Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film.** Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa-s), Titanio diossido (E171), Macrogol 4000, Talco, Ferro ossido rosso (E172), Ferro ossido nero (E172). **Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film.** Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa-s), Titanio diossido (E171), Macrogol 4000, Talco, Ferro ossido rosso (E172), Ferro ossido giallo (E172). **Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film.** Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa-s), Titanio diossido (E171), Macrogol 4000, Talco, Ferro ossido rosso (E172), Ferro ossido nero (E172). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 30 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di PVC/PVDC/Alluminio. Un blister contiene 10 o 14 compresse rivestite con film. **Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film.** Confezioni: 14, 20, 28 o 56 compresse rivestite con film. **Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film.** Confezioni: 14, 20, 28 o 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3x56) o 196 (7x28) compresse rivestite con film. **Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film.** Confezioni: 14, 20, 28 o 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3x56) o 196 (7x28) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited – Frimley Business Park – Camberley GU16 7SR – Regno Unito

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

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/001 – EU/1/15/1058/008-010
Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/002-004 – EU/1/15/1058/011-013
Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/005-007 – EU/1/15/1058/014-016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2016

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

Dosaggio	Prezzo al pubblico	Dosaggio	Prezzo al pubblico
ENTRESTO 24/26 mg 28 CPR	127,08 €	ENTRESTO 49/51 mg 56 CPR	254,16 €
ENTRESTO 49/51 mg 28 CPR	127,08 €	ENTRESTO 97/103 mg 56 CPR	254,16 €

Classe C(nn) (Classe C non negoziata ai sensi dell'art. 12 comma 5 della Legge n. 189 del 8 novembre 2012)

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti – cardiologo (RRL)