

“ Gestione del paziente
in terapia con
sacubitril/valsartan:
gli esperti rispondono ”



Gestione del paziente in terapia con sacubitril/valsartan: gli esperti rispondono

Anno XXII, N.1, gennaio 2019

ISBN 978 88 6756 449 1

ISSN 2035-0252

Redazione

Giulia Barbagiovanni

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Raffaella Fontana

Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli

Loredana Biscardi

Francesca Piras

Mary Rusconi

Valentina Salvo

 **Springer Healthcare Communications**

Via Decembrio, 28
20144 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2019 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di aprile 2019 da Lazzati Industria Grafica Srl, Casorate Sempione (VA)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia S.r.l. Springer Healthcare Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia S.r.l.: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*. Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle dell'Autore e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa iniziativa è stata realizzata grazie al contributo di *Novartis*.

Autori

Claudio Borghi,

*U.O. Medicina Interna, Dipartimento Cardio-toraco-vascolare,
Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna*

Fabrizio Oliva,

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Cardiologia 1 - Milano

Roberto Pontremoli,

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova - Genova

Claudio Rapezzi,

*Cardiologia, DIMES, Università degli Studi Alma Mater - Bologna
e Policlinico di S. Orsola - Bologna*

Indice

- Perché gli ARNI rappresentano un vero “cambio di paradigma” nella terapia dello scompenso cardiaco? C’era proprio bisogno di associare valsartan a un inibitore della neprilisina? 4
- Quali pazienti per il trattamento con sacubitril/valsartan? 6
- Che cosa ci si può attendere (e in quanto tempo) dalla terapia con sacubitril/valsartan? 7
- Perché iniziare il trattamento con sacubitril/valsartan in pazienti in classe NYHA II che stanno rispondendo bene alla terapia in corso? 9
- Quali effetti esercita il farmaco su *biomarker* plasmatici e indici di funzione ventricolare? 10
- Quali informazioni cliniche e strumentali sono necessarie prima di iniziare la terapia? 11
- Quanto deve durare la fase iniziale di *up-titration* (basse dosi)? 12
- Come comportarsi con i pazienti ipotesa (in condizioni basali o durante il trattamento)? 14
- Come comportarsi con i pazienti con insufficienza renale (al basale o durante il trattamento) in funzione dei valori di GFR? 15
- Quali effetti produce il farmaco nei pazienti diabetici, sul metabolismo glicidico e sul rischio di sviluppare diabete mellito? 16
- Come deve essere gestito un paziente in trattamento con sacubitril/valsartan che va incontro a un episodio di scompenso cardiaco acuto o peggioramento? 17

Prefazione

Gli ARNI (inibitori recettoriali dell'angiotensina II e della neprilisina), di cui il **sacubitril/valsartan** è il capostipite, rappresentano una delle poche reali novità nel panorama della terapia farmacologica dello scompenso cardiaco degli ultimi 15 anni.

Dopo anni di terapia medica focalizzata ad antagonizzare la iperattivazione neuroormonale dello scompenso cardiaco cronico, gli **ARNI propongono una differente filosofia e cioè la stimolazione di uno dei pochi sistemi ormonali in grado di esercitare un'azione clinica benefica: il sistema dei peptidi natriuretici.**

L'era degli ARNI è iniziata a partire dal 2014 con la pubblicazione sul *New England Journal of Medicine* dello Studio PARADIGM-HF. Questo grande *trial* ha generato numerose evidenze e ha avuto un impatto "maggiore" sulla comunità scientifica e clinica. I dati del PARADIGM-HF inoltre sono stati incorporati nelle linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco cronico sia americane sia europee.

Nonostante tutto ciò, però, l'utilizzo clinico del farmaco è ancora oggetto di qualche incertezza e di qualche quesito inevaso soprattutto per quanto riguarda la selezione dei pazienti e le modalità pratiche di inizio della terapia. Questo opuscolo cerca appunto di contribuire a gestire queste incertezze e **offre al lettore una serie di risposte precise e auspicabilmente chiare a domande puntuali** nel contesto di una struttura agile sotto il profilo grafico.

Buona lettura,
Claudio Rapezzi



Perché gli ARNI rappresentano un vero “cambio di paradigma” nella terapia dello scompenso cardiaco? C’era proprio bisogno di associare valsartan a un inibitore della neprilisin?



Risponde

Claudio Rapezzi

Cardiologia, DIMES,
Università degli Studi
Alma Mater - Bologna
e Policlinico
di S. Orsola - Bologna

Il cambio di paradigma consiste nello spostamento dalla strategia di “antagonizzazione neuroormonale” a quella di “terapia ormonale aggiuntiva”

I grandi successi ottenuti con la terapia medica nello scompenso cardiaco cronico con ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVSn) negli anni '80 e '90 sono per la maggior parte riconducibili a farmaci in grado di antagonizzare i vari sistemi neuroormonali iperattivati in corso di scompenso: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-i), antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, beta-bloccanti, antialdosteronici. Questa strategia nasceva dalla consapevolezza degli **effetti cronici deleteri** esercitati dai sistemi renina-angiotensina-aldosterone (RAA) e simpatico a fronte di **effetti acuti utili** per il mantenimento della portata cardiaca e della pressione di perfusione degli organi. Per molto tempo l'unico sistema ormonale in grado di esercitare effetti benefici anche in cronico (il sistema dei peptidi natriuretici atriali) non ha rappresentato il target di alcuna terapia farmacologica. A partire dagli anni '90 si è cercato di intervenire farmacologicamente a questo livello attraverso due strategie:

- la somministrazione di un analogo sintetico del peptide natriuretico B (BNP) (la nesiritide);
- la somministrazione di un **inibitore della neprilisin**, l'enzima responsabile della degradazione dei peptidi natriuretici.

La prima strategia si è rivelata inefficace. Già nel primo grande *trial* prospettico randomizzato è emerso che l'infusione endovenosa di nesiritide a pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto non era in grado di incidere né sulla sopravvivenza né sulle riospedalizzazioni (1).

I limiti dell'inibizione isolata di neprilisin

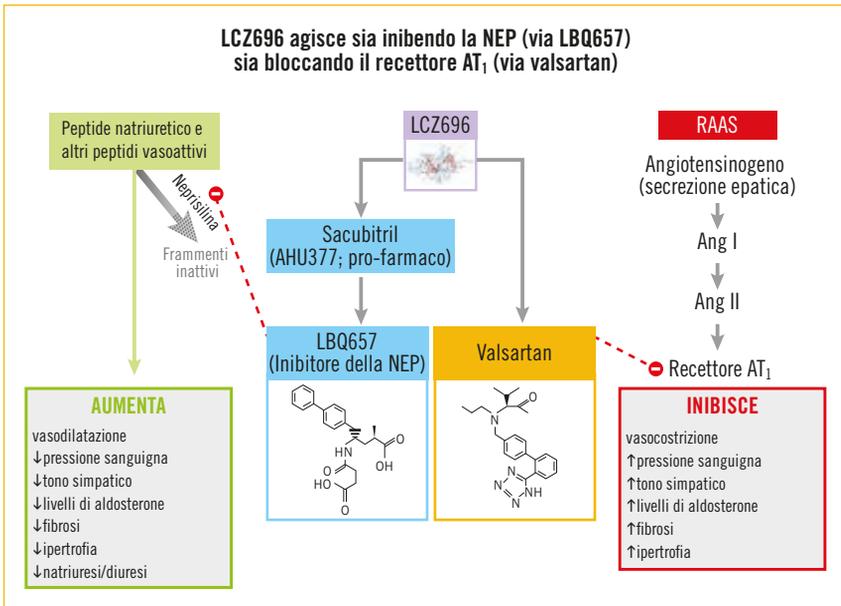
Gli effetti della neprilisin sui vari sistemi biologici sono stati studiati in modo approfondito a partire dagli anni '80. È progressivamente emerso come l'enzima sia coinvolto nella degradazione, non solo dei peptidi natriuretici, ma anche di un eterogeneo gruppo di altri peptidi sia vasodilatatori (es. sostanza P, bradichinina e neuropeptidi come il peptide correlato al gene della calcitonina CGRP) sia vasoconstrictori (es. endotelina, angiotensina I e II). Pertanto la somministrazione del farmaco porta a un effetto netto finale non prevedibile a priori. In alcuni casi, ad esempio, l'aumentata disponibilità di angiotensina II può annullare gli effetti benefici dell'aumento dei peptidi natriuretici.

La necessità di associare farmaci anti RAAS agli inibitori della neprilisin

La consapevolezza dell'ampio spettro di azione dell'enzima e del variabile effetto netto della sua inibizione ha portato allo sviluppo di molecole, l'omapatrilat, in grado di inibire simultaneamente la neprilisin e l'ACE (ACE-NEP *inhibitor*). L'impiego clinico del farmaco non ha però prodotto effetti benefici. Al contrario, l'inibizione combinata delle due vie enzimatiche ha determinato in alcuni pazienti concentrazioni troppo elevate di bradichinina e sostanza P, tali da determinare un grave angioedema in una percentuale inaccettabilmente alta di casi (>2% nello studio OCTAVE) (2).

I vantaggi di associare gli ARB piuttosto che gli ACE-i

Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARBs) consentono, a differenza degli ACE-i, di antagonizzare il sistema RAA senza influenzare in maniera consistente le concentrazioni di bradichinina, sostanza P e altri peptidi vasodilatanti. Da ciò la scelta di associare, in uno stesso complesso molecolare, sacubitril, efficace inibitore della neprilisin, e un ARB di provata efficacia e con noto profilo di sicurezza come valsartan.



L'ampio spettro dell'azione biologica di sacubitril/valsartan al di là del BNP

Quando si parla di meccanismo di azione del farmaco, il riferimento più frequente è al BNP, che in effetti è il *biomarker* più facilmente dosabile e risulta significativamente aumentato in corso di trattamento. Occorre tener presente però che un incremento dell'ordine del 30% del peptide (quale emerge ad esempio dal PARADIGM-HF) difficilmente è in grado di spiegare da solo l'entità e la molteplicità degli effetti clinici del trattamento.

Sicuramente **l'aumento di peptide natriuretico atriale (ANP) e peptide natriuretico C (CNP)** (generalmente non dosati in clinica) **è parte integrante del meccanismo di azione, così come l'aumento di sostanze ad azione favorevole sulla funzione endoteliale (tipicamente le bradichinine).**

Poiché la neprililina degrada anche i recettori *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) è possibile che la sua inibizione di fatto aumenti l'attività recettoriale stimolata dal GLP-1 (vedi le risposte alle domande successive) (3).

Bibliografia essenziale

1. O'Connor CM et al. N Engl J Med. 2011;365:32-43
2. Kostis JB et al. Am J Hypertens. 2004;17:103-11
3. Packer M. Eur J Heart Fail. 2018;20:973-7

Quali pazienti per il trattamento con sacubitril/valsartan?



Risponde

Claudio Borghi

U.O. Medicina Interna,
Dipartimento Cardio-toraco-vascolare, Policlinico
S. Orsola-Malpighi - Bologna

Sacubitril/valsartan è indicato per il trattamento di scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione e rimborsato in pazienti con frazione di eiezione (FE) $\leq 35\%$ in classe New York Heart Association (NYHA) II-III e stabilità del quadro clinico (Tabella) (1).

Caratteristiche principali del paziente con indicazione rimborsata per sacubitril/valsartan

| Variabile | Livello | Tipologia |
|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| Diagnosi | Scompenso cardiaco | Funzione sistolica ridotta |
| Funzione sistolica | Frazione di eiezione | $\leq 35\%$ |
| Complessità clinica | Classe funzionale NYHA | II-III |
| Presentazione clinica | Stabilità del quadro | Stabile, ma sintomatico |

Sulla base dei risultati dello studio PARADIGM-HF (2), **il farmaco trova una sua indicazione per la superiorità dimostrata in confronto al trattamento con ACE-inibitore** e in pazienti che si sono dimostrati in grado di tollerare un inibitore del sistema RAA (ACE-inibitore o sartano). In particolare, **l'impiego di sacubitril/valsartan risulta più efficace in tutte le fasi di malattia con un effetto sulla mortalità e morbilità più evidente nelle fasi più precoci (classe NYHA II)** (2).

L'aspetto più rilevante che sostiene l'impiego del farmaco nel paziente con scompenso cardiaco è rappresentato dalla "stabilità del quadro clinico" che deve essere interpretata in maniera indipendente dalla gravità dei sintomi dello scompenso cardiaco. **In qualunque classe contemplata dall'indicazione al trattamento (NYHA II-III), la presenza di un quadro sintomatologico stabile (ma sintomatologico) rappresenta una indicazione al trattamento con sacubitril/valsartan**, il quale non deve rappresentare una scelta dettata dalla instabilità del quadro nonostante il trattamento con diuretico/beta-bloccante e RAAS-inibitore. In particolare, i risultati di alcuni sottostudi pubblicati suggeriscono come il trattamento possa svolgere un ruolo di grande efficacia nei soggetti in cui lo scompenso cardiaco sia complicato da ipertensione arteriosa (3), alterazioni del profilo glicemico o diabete (4) e nei soggetti con iniziale declino della funzione renale in ragione dei risultati favorevoli ottenuti in tali importanti popolazioni di soggetti rispetto al trattamento con il solo ACE-inibitore.

L'impiego di **sacubitril/valsartan** rappresenta l'esempio di un farmaco la cui efficacia è dipendente anche dalle modalità di impiego iniziale e la sua validità risulta largamente maggiore nei pazienti nei quali il profilo clinico dello scompenso cardiaco appare più efficacemente correggibile dalla terapia anche in termini di rallentamento della storia naturale.

Bibliografia essenziale

1. Ponikowski P et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975
2. McMurray JJ et al. N Engl J Med. 2014;371:993-1004
3. Böhm M et al. Eur Heart J. 2017;38:1132-43
4. Seferovic JP et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):333-40

I dati del PARADIGM-HF consentono di rispondere in modo preciso alla domanda.

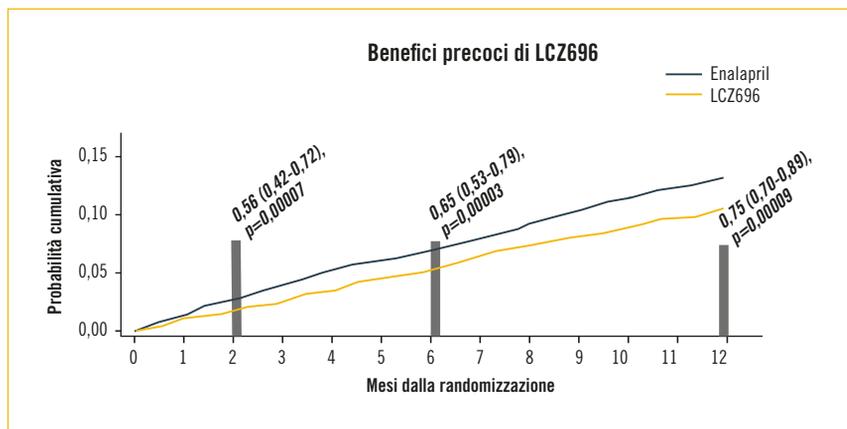
Riduzione del rischio (relativo e assoluto) degli eventi

L'endpoint primario dello studio è la combinazione di mortalità cardiovascolare e di primo episodio di ospedalizzazione. Il rischio relativo (RR) di raggiungere l'endpoint è ridotto dal trattamento nella misura del 20%, il rischio assoluto (RA) del 4,7%. Il numero di pazienti da trattare (NNT) per evitare un endpoint primario è 21.

L'efficacia del trattamento è testimoniata anche dalla riduzione del rischio di sviluppare i principali endpoint secondari (tutti i valori sono statisticamente significativi):

- mortalità globale RR -16%, RA -2,8%;
- mortalità cardiovascolare RR -20%, RA -3,2%;
- ospedalizzazione per scompenso cardiaco RR -16%, RA -2,8%.

L'efficacia si manifesta precocemente: già a due mesi le curve attuariali dei due diversi trattamenti (**sacubitril/valsartan** vs enalapril) divergono in modo statisticamente significativo (Figura sotto).



La riduzione di RA dei vari eventi è sintetizzabile anche in questo modo: per ogni 1000 pazienti trattati con **sacubitril/valsartan** invece che con enalapril si “risparmiavano”:

- 47 eventi dell'endpoint primario;
- 31 morti cardiovascolari;
- 28 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco;
- 37 ospedalizzazioni per qualunque causa;
- 53 visite mediche urgenti per scompenso cardiaco.

La necessità di aggiungere un nuovo farmaco o di effettuare terapia e.v. o di aumentare stabilmente la dose di diuretico è ridotta del 16%, a testimonianza della **possibilità di incidere sulla progressione della storia naturale dello scompenso**.

La qualità della vita misurata attraverso il *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* risulta migliorata dal trattamento, inclusa la **possibilità di svolgere faccende domestiche e rapporti sessuali**.

Il farmaco riduce in modo significativo non solo la frequenza di morti per peggioramento dello scompenso (RR -21%) ma anche quella di morti improvvise (RR -20%), verosimilmente attraverso **il miglioramento emodinamico, la riduzione dell'attivazione neuroormonale complessiva e, forse, un effetto antifibrotico miocardico**.

Il beneficio clinico è ottenuto all'interno di un profilo rischio/beneficio favorevole. In pratica, l'effetto collaterale più frequente rispetto a enalapril è l'ipotensione (valori

“**Che cosa ci si può attendere (e in quanto tempo) dalla terapia con sacubitril/valsartan?**”



Risponde

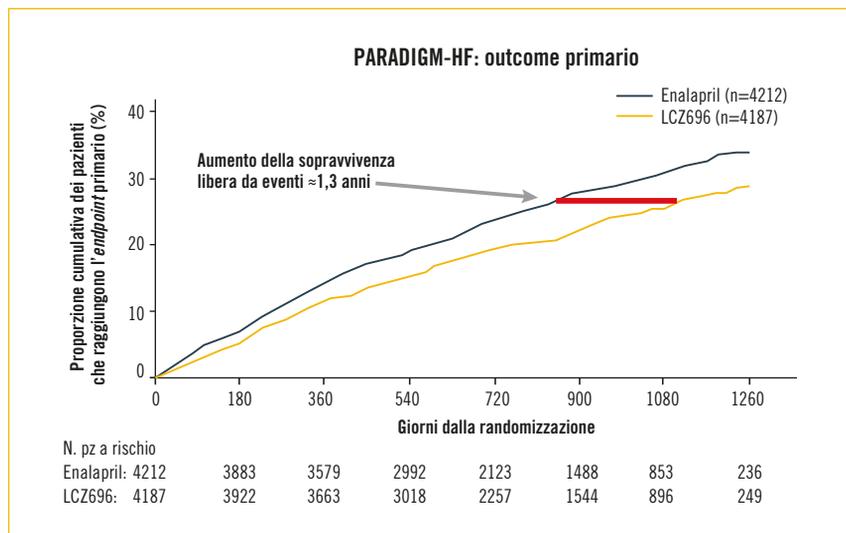
Claudio Rapezzi

Cardiologia, DIMES,
Università degli Studi
Alma Mater - Bologna
e Policlinico
di S. Orsola - Bologna

<90 mmHg nel 2,7% vs 1,4%), mentre insufficienza renale e tosse sono più frequenti nei pazienti in enalapril.

Guadagno in termini di durata media di vita

In un *trial* prospettico randomizzato è opportuno leggere le differenze fra le curve di sopravvivenza, non solo in senso verticale (quindi la riduzione di RR e di RA), ma anche in senso orizzontale, quindi in termini di prolungamento della sopravvivenza, cioè di aumento medio di durata della vita (Figura sotto). **Così nel PARADIGM-HF, in un paziente di 60 anni di età, il trattamento è in grado di indurre un prolungamento medio di sopravvivenza libera da eventi di 1,3 anni.**



Effetti “metabolici” e renali

Oltre agli effetti emodinamici/antiscampo lo studio Paradigm ha documentato una serie di effetti benefici di tipo metabolico sull'uricemia, sull'emoglobina glicata e sulla progressione della nefropatia e della nefropatia diabetica in particolare.

Nel complesso sacubitril/valsartan si configura non tanto come un farmaco “ultima spiaggia” da usare nei casi che non rispondono al trattamento con ACE-i o ARB ma come terapia *disease modifying* in grado di incidere sin dall'inizio sulla varie componenti della sindrome dello scompenso.

Bibliografia essenziale

1. McMurray JJ et al. N Engl J Med. 2014;371:993-1004
2. Packer M et al. Circulation. 2015;131:54-61
3. Lewis EF et al. Circ Heart Fail. 2017;10.pii: e003430
4. Chandra A et al. JAMA Cardiol. 2018;3:498-505

La risposta terapeutica nei pazienti con scompenso cardiaco dipende dalle modalità con la quale si rileva il beneficio. In una percentuale di pazienti, la risposta alla terapia significa un miglioramento del quadro clinico, sintomatologico e bio-umorale in risposta alla somministrazione di farmaci raccomandati o all'aggiustamento della dose di strategie terapeutiche già attualmente in corso. Tuttavia, la risposta terapeutica può essere anche valutata sulla base del miglioramento della prognosi clinica, misurato sulla base del prolungamento della sopravvivenza e della ridotta necessità di ospedalizzazione. Quest'ultimo aspetto è spesso la conseguenza diretta di quello precedente e rappresenta l'obiettivo principale della terapia dello scompenso cardiaco. **La capacità di sacubitril/valsartan di migliorare sia il quadro sintomatologico sia la prognosi a distanza è tanto maggiore quanto più precoce è l'intervento** e l'analisi di sottogruppi dello studio PARADIGM-HF (1) dimostra chiaramente come il beneficio in confronto con l'ACE-inibitore sia maggiore nei pazienti in classe II. In questi pazienti il meccanismo d'azione del farmaco e la sua capacità di molteplice interazione con i diversi determinanti prognostici, si traduce in una riduzione del rischio di mortalità e ospedalizzazione maggiore rispetto a quella osservata nei pazienti in classe NYHA III (Figura). Poiché la

Perché iniziare il trattamento con sacubitril/valsartan in pazienti in classe NYHA II che stanno rispondendo bene alla terapia in corso?

| Paziente | S/V | E | Endpoint primario | | Morte per cause CV | |
|-------------|------|------|-------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | | | HR (IC 95%) | p | HR (IC 95%) | p |
| Classe NYHA | | | | 0,03 | | 0,76 |
| I o II | 3178 | 3130 | ■ | | ■ | |
| III o IV | 1002 | 1076 | ■ | | ■ | |
| | | | a favore di S/V | a favore di E | a favore di S/V | a favore di E |

S/V = sacubitril/valsartan; E = enalapril; CV = cardiovascolari; HR = hazard ratio; NYHA = New York Heart Association

minore frequenza di ospedalizzazione determina un allungamento della sopravvivenza dei pazienti scompensati rispetto alle condizioni di partenza (2), **il trattamento precoce dei pazienti in classe NYHA II si traduce in una capacità di sacubitril/valsartan di rallentare la progressione dello scompenso verso le forme più gravi, che risulta maggiore rispetto al beneficio che può essere ottenuto, nello stesso paziente, con la somministrazione di un ACE-inibitore.**

Ciò identifica, pertanto, come il paziente ideale del trattamento con **sacubitril/valsartan** sia proprio il soggetto con scompenso cardiaco stabile in classe NYHA II nei cui confronti appare più ragionevole l'atteggiamento USA che prevede un passaggio diretto e immediato a questo tipo di terapia senza interposizione di ulteriori verifiche sul quadro clinico (3).



Risponde

Claudio Borghi

*U.O. Medicina Interna,
Dipartimento Cardio-toraco-
vascolare, Policlinico
S. Orsola-Malpighi - Bologna*

Bibliografia essenziale

1. McMurray JJ et al. N Engl J Med. 2014;371:993-1004
2. Gheorghade M, Pang PS. J Am Coll Cardiol. 2009;53:557-73
3. Yancy CW et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71:201-30

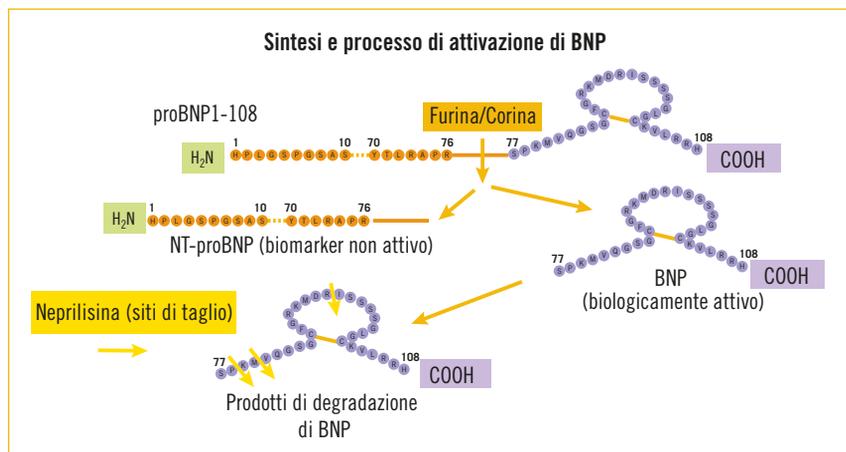
Quali effetti esercita il farmaco su biomarker plasmatici e indici di funzione ventricolare?



Risponde
Fabrizio Oliva

ASST Grande Ospedale
Metropolitano Niguarda,
Cardiologia 1 - Milano

Sacubitril, inibitore della neprilisina, determina un incremento di attività del sistema dei peptidi natriuretici clinicamente favorevole. Per quanto concerne i *biomarker* si registra un comportamento opposto tra i livelli di BNP (aumento) e NT-proBNP (frammento aminoterminale del pro peptide natriuretico di tipo B) (riduzione) in relazione alla terapia. Questo si verifica perché solo l'ormone attivo BNP, ma non il peptide inattivo NT-proBNP, è degradato dalla neprilisina: in seguito all'inibizione dell'attività di quest'ultima, i livelli di BNP tendono ad aumentare per diminuzione della sua degradazione (Figura).



Un possibile uso ragionato dei peptidi natriuretici durante la terapia con **sacubitril/valsartan** potrebbe essere il seguente:

l'NT-proBNP è al momento da considerare il marcatore più utile per monitorare l'efficacia a breve termine della nuova terapia, alla luce dei risultati dello studio PARADIGM-HF che hanno dimostrato come la diminuzione dei livelli circolanti sia correlata con il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente, della mortalità e della riospedalizzazione (2).

L'NT-proBNP, nonostante l'elevata variabilità individuale, è quindi il *biomarker* che può essere utilizzato per il monitoraggio a breve, medio e lungo termine della prognosi della malattia. Si consideri inoltre che i **valori basali di NT-proBNP differenti nello studio PARADIGM-HF non si traducevano in una diversa efficacia di sacubitril/valsartan nei confronti di enalapril** (3).

Il BNP rimane un forte predittore prognostico, soprattutto a distanza, quando i valori ematici sono meno condizionati dagli effetti inibenti del farmaco sulla sua degradazione. Il suo incremento durante le prime settimane di terapia con **sacubitril/valsartan** può rispecchiare l'attività farmacologica del nuovo trattamento e non un peggioramento clinico. Un valore di BNP misurato dopo almeno 1 mese dall'inizio della terapia potrebbe essere considerato come nuovo valore basale, da considerare poi nel *follow-up*.

Per quanto concerne gli effetti di sacubitril/valsartan sugli indici di funzione ventricolare ci sono dati che indicano la possibilità di ottenere un rimodellamento inverso, con evidenza di riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro ed incremento della frazione d'eiezione.

Bibliografia essenziale

1. McKie PM, Burnett JC Jr. J Am Coll Cardiol. 2016;68(22):2437-9
2. McMurray JJ et al. N Engl J Med. 2014;371:993-1004
3. Di Tano G et al. G Ital Cardiol. 2018;19(10):568-90

Devono essere acquisiti dati anamnestici e una serie di parametri clinici, di laboratorio e strumentali. Il candidato al trattamento è attualmente un paziente con scompenso cardiaco cronico a funzione sistolica ridotta, sintomatico (classe NYHA II-IV), in terapia ottimizzata con i farmaci raccomandati secondo le linee guida (1).

È importante escludere che vi sia una storia di angioedema o di severa intolleranza ad ACE inibitori e/o sartani. Devono esserci dei valori di pressione arteriosa sistemica sistolica ≥ 100 mmHg, un filtrato glomerulare stimato (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m², valori di potassiemia $< 5,4$ mmol/l. All'ecocardiogramma la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro deve essere $\leq 35\%$.

Caratteristiche del paziente idoneo all'avvio del trattamento con sacubitril/valsartan

- Presenza di scompenso cardiaco cronico a funzione sistolica ridotta, sintomatico (classe NYHA II-IV)
- In terapia ottimizzata con i farmaci raccomandati dalle linee guida
- Nessuna storia di angioedema
- Nessuna intolleranza severa ad ACE inibitori e/o sartani
- Pressione arteriosa sistemica sistolica ≥ 100 mmHg
- eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²
- Potassiemia $< 5,4$ mmol/l
- Frazione d'eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$ all'ECG

Nell'iniziare la terapia bisogna prestare maggiore attenzione nei pazienti con un profilo clinico labile, quindi nei soggetti con tendenza ad ipotensione, insufficienza renale cronica, pregressi episodi di iperkaliemia e nei pazienti anziani. Sono questi i casi in cui è più frequente la comparsa di effetti collaterali.

Quali informazioni cliniche e strumentali sono necessarie prima di iniziare la terapia?



Risponde

Fabrizio Oliva

*ASST Grande Ospedale
Metropolitano Niguarda,
Cardiologia 1 - Milano*

Bibliografia essenziale

1. Ponikowski P et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975

Quanto deve durare la fase iniziale di *up-titration* (basse dosi)?



Risponde

Claudio Rapezzi

Cardiologia, DIMES,
Università degli Studi
Alma Mater - Bologna
e Policlinico
di S. Orsola - Bologna

Lo studio PARADIGM-HF ha previsto una fase iniziale di *run-in* e di *up-titration* particolarmente accurata e “cautelativa” rispetto al rischio di effetti collaterali (angioedema e ipotensione in particolare). Nella fase iniziale i pazienti assumevano 10 mg/b.i.d. di enalapril per poi essere avviati (in assenza di effetti collaterali significativi) a una ulteriore fase pre randomizzazione in singolo cieco in cui **sacubitril/valsartan** veniva somministrato per altre 4-6 settimane alla dose iniziale di 45/51 mg b.i.d. aumentata poi a 97/103 mg b.i.d..

Le linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco cronico sia americane sia europee hanno recepito questa posizione. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomandano **sacubitril/valsartan** come seconda linea di intervento ai pazienti “in grado di tollerare 10 mg di enalapril/b.i.d.”.

Negli ultimi due anni, alcuni studi hanno però testato la possibilità di semplificare la fase di *titration* iniziale del farmaco, esplorando, direttamente o indirettamente, tre possibili strade: 1) abbreviare la fase di *up-titration*; 2) iniziare il trattamento nei pazienti eventualmente ricoverati senza attenderne la dimissione; 3) iniziare direttamente **sacubitril/valsartan** anche nei pazienti non precedentemente trattati con ACE-i o ARB.

Accorciamento della durata della fase di titolazione

Lo studio TITRATION ha analizzato in modo specifico questa possibilità, randomizzando 498 pazienti (dello stesso profilo PARADIGM-HF) a una fase di **titration classica** e a una “**accelerata**” in cui l'aumento di dosaggio del farmaco da 24/26 mg b.i.d. a 97/103 mg b.i.d. avveniva in sole tre settimane (1). **Fra le due strategie non sono emerse differenze significative**, né in termini di effetti collaterali (con l'unica eccezione di un lieve aumento fra i pazienti con strategia accelerata che prendevano in precedenza ACE-i/ARB a basse dosi) né in termini di “successo terapeutico”, definito dalla possibilità di mantenere una dose di **sacubitril/valsartan** di 97/103 mg b.i.d. senza variazioni per 12 settimane.

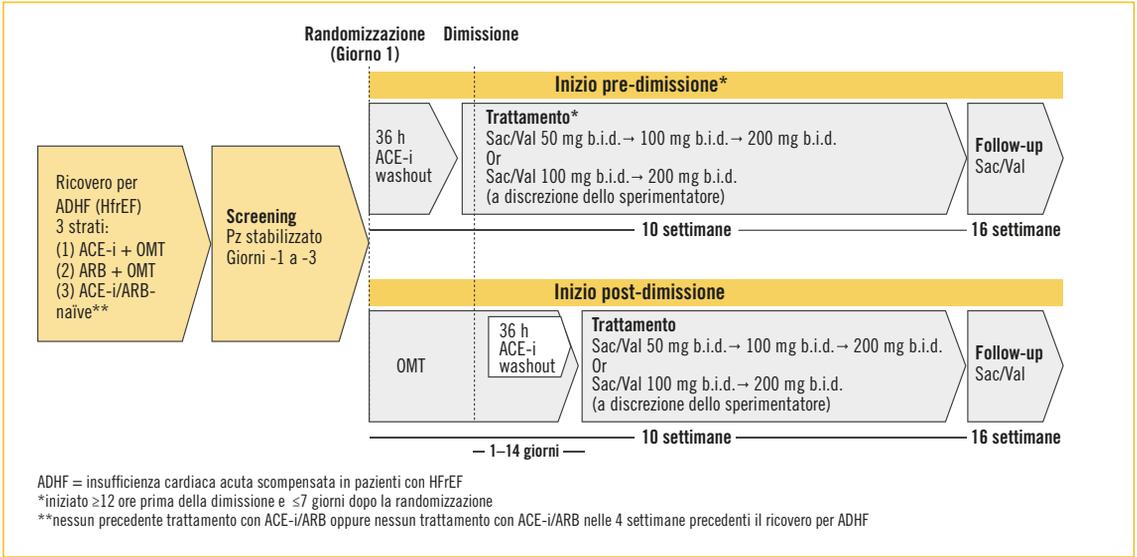
Inizio della terapia già durante un ricovero

Lo studio TRANSITION ha confrontato direttamente due differenti strategie di inizio del trattamento con **sacubitril/valsartan, pre-dimissione e post-dimissione**, randomizzando 993 pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco acuto e FE <40%, dopo adeguata stabilizzazione emodinamica (2). All'interno di ciascuna strategia il clinico poteva scegliere fra due schemi di *titration*; 24/26 mg b.i.d. → 49/51 mg b.i.d. → 97/103 mg b.i.d. oppure 49/51 mg b.i.d. → 97/103 mg b.i.d..

A 10 settimane dalla randomizzazione non si è registrata alcuna differenza né in termini di raggiungimento dell'endpoint primario, cioè una dose di 97/103 mg b.i.d. (45% vs 50% dei pazienti nei due gruppi) né in termini di effetti collaterali. Lo studio TRANSITION fornisce evidenze cliniche complementari a quelle degli studi Paradigm-HF e Titration sulla sicurezza e tollerabilità di sacubitril/valsartan.

Lo studio PIONEER ha randomizzato 898 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico ricoverati in ospedale per un episodio di scompenso cardiaco acuto a **sacubitril/valsartan** (24/26 mg o 49/51 mg) o enalapril (2,5 mg o 5 mg) (3). Al momento della randomizzazione i pazienti dovevano avere una FE <40% ma essere emodinamicamente stabili (nelle 6 ore precedenti pressione arteriosa sistemica sistolica (PAS) >100 mmHg, nessun incremento di dose di diuretico e nessun vasodilatatore; nessun inotropo e.v. nelle 24 ore precedenti). Non era richiesta una fase preliminare di terapia con enalapril nei casi *naïve* da trattamenti anti RAAS (circa la metà dei soggetti in ogni braccio).

I pazienti randomizzati a sacubitril/valsartan hanno mostrato (già dopo una settimana di trattamento) una riduzione più marcata di NT-proBNP (l'endpoint primario) senza differenze in termini di effetti indesiderati rispetto al gruppo con enalapril.



Inizio diretto della terapia nei soggetti non precedentemente trattati con ACE-i o ARB

Pur in **assenza di studi che abbiano specificamente randomizzato** questa popolazione a ricevere o non ricevere una fase preliminare di verifica della tolleranza ad enalapril, TITRATION, TRANSITION e PIONEER hanno complessivamente trattato direttamente con **sacubitril/valsartan** più di 250 pazienti *naïve* da trattamenti anti RAAS senza rilevare problemi particolari di sicurezza o tollerabilità.

In sintesi, una rilevante quantità di nuovi dati indica che la titolazione di sacubitril/valsartan in tempi ragionevolmente brevi, anche partendo da basse dosi, è possibile e ben tollerata.

Bibliografia essenziale

1. Senni M et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:1193-202
2. Pascual-Figal D et al. ESC Heart Fail. 2018;5:327-36
3. Velazquez EJ et al. N Engl J Med. 2018 [Epub ahead of print]

Come comportarsi con i pazienti ipotesì (in condizioni basali o durante il trattamento)?



Risponde

Claudio Borghi

U.O. Medicina Interna,
Dipartimento Cardio-toraco-vascolare, Policlinico
S. Orsola-Malpighi - Bologna

Il problema della pressione arteriosa rappresenta un ostacolo rilevante all'attuazione corretta ed efficace della terapia dello scompenso cardiaco, in ragione del profilo emodinamico e della capacità dei farmaci utilizzati di ridurre i valori di pressione arteriosa. Tale aspetto vale anche per **sacubitril/valsartan** che ha dimostrato un'efficace capacità di ridurre la pressione arteriosa, tanto che nello studio PARADIGM-HF proprio la riduzione pressoria e l'incidenza di ipotensione hanno rappresentato la causa principale di eventi avversi nei pazienti dello studio.

In condizioni di base, **sacubitril/valsartan** dovrebbe essere somministrato in presenza di valori pressori superiori o uguali a 100 mmHg (1). Nel caso in cui i valori risultino inferiori **sarà necessario rivedere la terapia concomitante, soprattutto la dose di diuretici, in modo da verificare la possibilità di un aumento dei valori di pressione** tale da permettere l'introduzione del nuovo farmaco in alternativa all'ACE-inibitore. **In presenza di valori pressori ridotti la soluzione dovrebbe essere la somministrazione di una dose iniziale più bassa rispetto alla dose target (24/26 mg b.i.d.) (2) (Tabella), seguita da un raddoppio progressivo della dose ogni 2-4 settimane fino al raggiungimento della dose massima tollerata o della dose massima efficace che corrisponde a 97/103 mg b.i.d.. Tale strategia permette l'acquisizione della dose target di farmaco nell'80% dei pazienti con valori pressori a partire da 100 mmHg (2).**

Parametri coinvolti nell'impiego di sacubitril/valsartan in presenza di ipotensione

| Pressione arteriosa | Dose iniziale | Incremento | Target |
|---------------------|---------------|------------------------------|---------------|
| <100 mmHg | Non indicato | Non indicato | Non indicato |
| >100 mmHg | 24/26 mg x 2 | Raddoppio ogni 2-4 settimane | 97/103 mg x 2 |

Parametri aggiuntivi

| | | | |
|-----------------|-----------|------------------------------------|----------------|
| Funzione renale | Controllo | Decisione integrata con PA | Max. tollerata |
| PA | Controllo | Decisione sulla base dei valori PA | Max. tollerata |

PA = pressione arteriosa

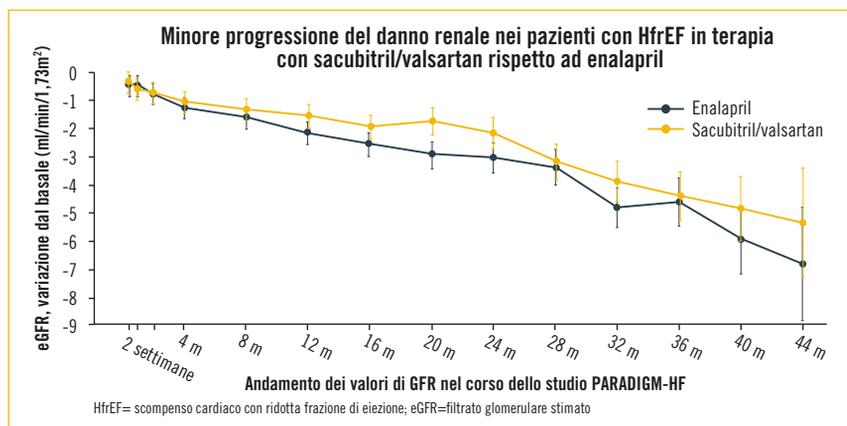
L'incremento della dose dovrebbe essere deciso nei pazienti ipotesì anche considerando le modificazioni della funzione renale (creatinemia, eGFR), che risulta spesso correlata alle modificazioni della pressione arteriosa, ma tenendo conto che i dati dello studio PARADIGM-HF dimostrano comunque un *trend* vantaggioso a favore di **sacubitril/valsartan** anche nei pazienti con ridotti valori di pressione arteriosa, anche se le curve di eventi tendono a dissociarsi maggiormente al crescere dei valori pressori (3). **Lo sviluppo di ipotensione in corso di trattamento dovrebbe invece essere trattato aggiustando l'intero schema posologico di farmaci utilizzati per lo scompenso, sulla base della priorità in relazione alla prognosi che appare più favorevole per sacubitril/valsartan.** In particolare, poiché il beneficio della dose massimale di tale farmaco è stata dimostrata in associazione con beta-bloccante e diuretico, proprio le dosi di tali due classi di farmaci possono essere rimodulate sulla base del controllo pressorio e delle modificazioni della funzione renale.

Bibliografia essenziale

1. Jhund PS, McMurray JJ. Heart. 2016;102:1342-7
2. Senni M et al. Eur J Heart Fail. 2018;20:491-500
3. Böhm M et al. Eur Heart J. 2017;38:1132-43

L'insufficienza renale cronica è una condizione di frequente riscontro nei pazienti con insufficienza cardiaca (1). Essa influenza negativamente la prognosi dei pazienti cardiopatici e limita considerevolmente la possibilità di ottimizzare la terapia cardioattiva (2). Nei pazienti con scompenso cardiaco, l'inizio o la titolazione di un farmaco inibitore del sistema renina-angiotensina, soprattutto se associati a una riduzione dei valori di pressione arteriosa, possono comportare, nel breve termine, una lieve (di solito inferiore al 30%), transitoria riduzione dei valori di filtrato glomerulare. Questa alterazione, dovuta alle variazioni emodinamiche intrarenali indotte dalla terapia, non deve indurre alla sospensione del trattamento poiché esso comporta, nel lungo termine, un miglioramento della prognosi cardiovascolare e renale (3).

Nello studio PARADIGM-HF è stato valutato l'effetto di **sacubitril/valsartan sulla funzione renale rispetto alla terapia tradizionale con enalapril, indipendentemente dalla presenza di malattia renale cronica al basale** (Figura). Nei pazienti randomizzati a ricevere **sacubitril/valsartan**, nel corso dei 4 anni dello studio, si registravano: **minore perdita di filtrato glomerulare, minore incidenza di insufficienza renale acuta e un minor numero di episodi di iperkaliemia**. La terapia con **sacubitril/valsartan** si associava a un modesto aumento di escrezione urinaria di albumina, verosimilmente secondario al meccanismo d'azione del farmaco a livello intrarenale. Questo non comportava alcun effetto sfavorevole sulla funzione renale, anzi, **proprio nei pazienti con albuminuria l'effetto di nefroprotezione è stato più significativo** (4).



Anche **nel sottogruppo di pazienti con malattia renale cronica, sacubitril/valsartan si è dimostrato superiore a enalapril nel ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari**.

Il profilo di tollerabilità di **sacubitril/valsartan** in presenza di malattia renale cronica è risultato migliore rispetto agli ACE-i sia dal punto di vista della creatininemia sia dal punto di vista elettrolitico.

In conclusione, **in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e malattia renale cronica, sacubitril/valsartan dovrebbe essere considerato il farmaco di scelta in quanto ne è stato studiato l'effetto sulla funzionalità renale**.

Come comportarsi con i pazienti con insufficienza renale (al basale o durante il trattamento) in funzione dei valori di GFR?



Risponde

Roberto Pontremoli

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova - Genova

Bibliografia essenziale

1. Van Deursen VM et al. Eur J Heart Fail. 2014;16(1):103-11
2. Hillege HL et al. Circulation. 2000;102(2):203-10
3. Beldhuis IE et al. Circ Heart Fail. 2017;10(2).pii: e003588
4. Damman K et al. JACC Heart Fail. 2018;6(6):489-98

Quali effetti produce il farmaco nei pazienti diabetici, sul metabolismo glicidico e sul rischio di sviluppare diabete mellito?

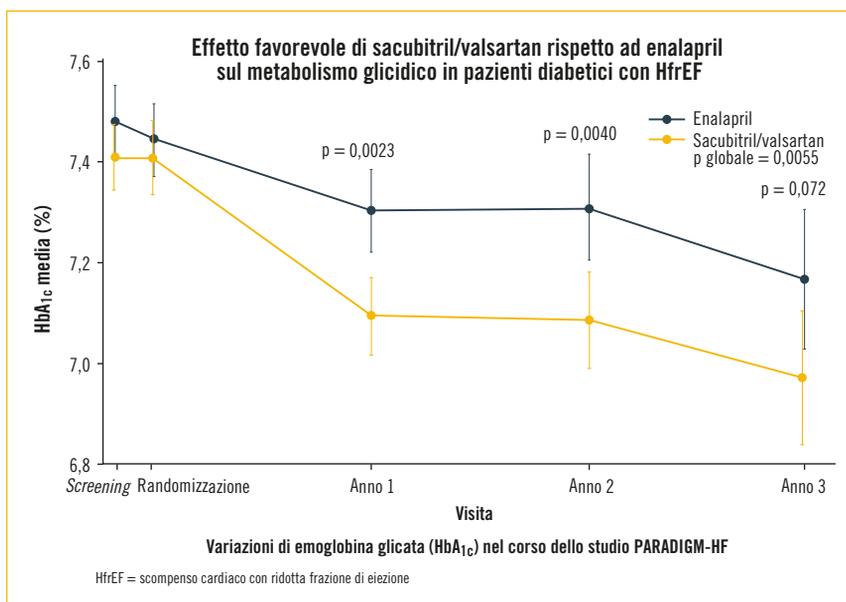


Risponde
Roberto Pontremoli
Dipartimento
di Medicina Interna,
Università di Genova -
Genova

Il diabete spesso coesiste con lo scompenso cardiaco (nel 35-40% dei casi) ed è un fattore prognostico negativo indipendente. Il grado di compenso glicemico è correlato con la mortalità e può avere un impatto sfavorevole sul cuore dal punto di vista strutturale e funzionale (1).

È stato dimostrato che gli inibitori di neprilisina possono esercitare un effetto favorevole sulla sensibilità insulinica e sul compenso glicometabolico.

Nello studio PARADIGM-HF, in pazienti diabetici con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta, i valori di emoglobina glicata, simili al basale nei due bracci, si riducevano in modo significativamente maggiore nei pazienti trattati con **sacubitril/valsartan** rispetto a enalapril nel corso dei tre anni di *follow-up* (Figura). Inoltre il numero di pazienti che dovevano iniziare terapia insulinica era del 29% più basso con **sacubitril/valsartan** (*hazard ratio*: 0,71; IC 95%: 0,56-0,90; $p = 0,0052$), così come il numero di pazienti che iniziavano farmaci ipoglicemizzanti orali (*hazard ratio*: 0,77; IC 95%: 0,58-1,02; $p = 0,073$) (2).



Questi risultati suggeriscono che **sacubitril/valsartan ha un effetto favorevole sul metabolismo glicidico in pazienti diabetici con scompenso cardiaco**. Ciò potrebbe avere una rilevanza clinica e comportare la riduzione della terapia ipoglicemizzante in pazienti diabetici trattati con **sacubitril/valsartan**.

Inoltre la presenza di diabete nei pazienti con scompenso cardiaco comporta anche un aumentato rischio di deterioramento della funzione renale. **Nello studio PARADIGM-HF l'inibizione della neprilisina in associazione all'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ha dimostrato una minore progressione della nefropatia rispetto ad enalapril**. Questo effetto si è rivelato indipendente e addizionale rispetto al trattamento standard dello scompenso e del diabete. L'effetto di **sacubitril/valsartan** potrebbe essere dovuto a una maggiore disponibilità renale di guanosina monofosfato (GMP) ciclico, un meccanismo in grado di modificare la funzione tubulare e glomerulare e ridurre lo sviluppo di fibrosi a livello tissutale (3).

Bibliografia essenziale

1. Gerstein HC et al, CHARM Program Investigators. Arch Intern Med. 2008;168:1699-704
2. Seferovic JP et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):333-40
3. Packer M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(7):547-54

Per questo gruppo di pazienti al momento non ci sono evidenze specifiche, il numero di pazienti trattati con **sacubitril/valsartan** nel mondo reale è ancora contenuto e quindi scarsa l'esperienza nella gestione del farmaco in corso di riacutizzazione. La recidiva di scompenso cardiaco acuto può essere caratterizzata da congestione e/o ipotensione, associata a danno d'organo extracardiaco (renale e/o epatico). Frequente è il ricorso ad un incremento del dosaggio di diuretico. Quindi è importante rivalutare attentamente la terapia farmacologica in corso, rimodulando, se necessario, i dosaggi di vasodilatatori, beta-bloccanti e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA). Questa raccomandazione è valida anche per il paziente che assume **sacubitril/valsartan**. Deve essere prestata grande attenzione alla volemia, alla funzione renale e al quadro elettrolitico. Come già sopra accennato una riduzione del dosaggio si potrebbe rendere necessaria più facilmente nel paziente anziano, ipoteso, con insufficienza renale e profilo clinico più avanzato.

È però importante, se possibile, che i pazienti in sacubitril/valsartan ospedalizzati riprendano il trattamento dopo stabilizzazione emodinamica (eventualmente con rimodulazione del dosaggio) con l'obiettivo di prevenire ulteriori recidive di scompenso acuto, come dimostrato nello studio PARADIGM-HF (1).

Per quanto concerne l'inizio o la titolazione di **sacubitril/valsartan** in corso di ricovero per scompenso, abbiamo ora a disposizione i dati dello studio TRANSITION, che ha arruolato una popolazione più anziana e con scompenso cardiaco più severo rispetto agli studi PARADIGM-HF e TITRATION (2-4). Sono state testate l'inizio della terapia con **sacubitril/valsartan** prima della dimissione e nelle prime due settimane post-dimissione e sono risultate fattibili e ben tollerate.

I risultati indicano che eventi avversi e interruzioni della terapia sono simili nel gruppo che iniziava il trattamento pre- o post-dimissione, che circa la metà dei pazienti raggiungono la dose target in 10 settimane e che i pazienti con meno comorbidità, più alti valori di pressione arteriosa sistolica e le nuove diagnosi di scompenso, tollerano meglio l'incremento del dosaggio arrivando a target entro le 10 settimane. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio PIONEER-HF che ha confrontato l'efficacia dell'inizio della terapia con **sacubitril/valsartan** vs enalapril sulle variazioni dei livelli di NT-proBNP in regime di ricovero ospedaliero (5).

A 8 settimane dall'inizio della terapia sacubitril/valsartan ha ridotto significativamente e più rapidamente i livelli di NT-proBNP rispetto a enalapril (-46,7% vs -25,3%) con un rapporto di riduzione dei livelli del biomarcatore tra i due gruppi di trattamento superiore per sacubitril/valsartan rispetto a enalapril con un valore del -29% (HR 0,71, 95% CI [0,63-0,81], P<0,001) (Figura). La riduzione dei livelli di que-

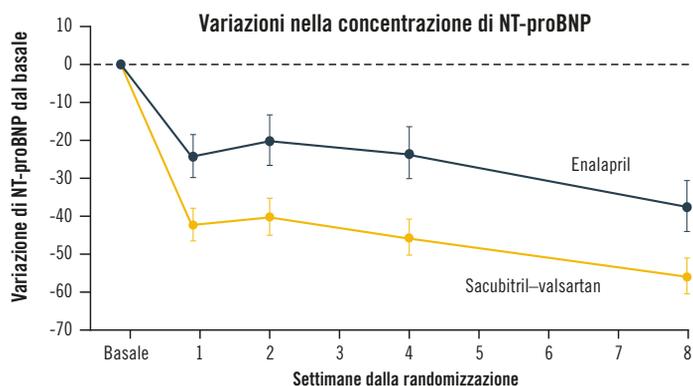
Come deve essere gestito un paziente in trattamento con sacubitril/valsartan che va incontro a un episodio di scompenso cardiaco acuto o peggioramento?



Risponde

Fabrizio Oliva

ASST Grande Ospedale
Metropolitano Niguarda,
Cardiologia 1 - Milano



N. pz a rischio

Enalapril 394

Sacubitril-valsartan 397

Settimane dalla randomizzazione

1 2 4 8

359 351 350 348

355 363 365 349

sto biomcatore in pazienti con scompenso cardiaco si associa a un minor rischio di esiti clinici negativi come morte per eventi cardiovascolari (CV) o di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Infatti, **in un'analisi esploratoria pre-definita sacubitril/valsartan ha ridotto del 46% vs enalapril l'endpoint composito di eventi clinici seri come rischio di morte, riospedalizzazione per scompenso, impianto di dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) o inserimento in lista d'attesa per trapianto, nelle 8 settimane di osservazione previste dallo studio.** Questa riduzione del rischio è stata principalmente guidata dalla riduzione della mortalità e delle riospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Gli studi TRANSITION e PIONEER HF confermano l'efficacia e la tollerabilità di sacubitril/valsartan durante l'ospedalizzazione che rappresenta un momento cruciale per ottimizzare la terapia.

Bibliografia essenziale

1. McMurray JJ et al. N Engl J Med. 2014;371:993-1004
2. Wachter R. et al. Poster n° P886 presented at: ESC Congress 2018, Aug 25-29; Munich, Germany
3. Pascual-Figal D et al. ESC Heart Fail. 2018;5(2):327-336
4. Senni M et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:1193-2002
5. Velazquez EJ et al. N Engl J Med. 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1812851. [Epub ahead of print]



Entresto®

sacubitril/valsartan

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Entresto è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione (vedere paragrafo 5.1).
4.2 Posologia e modo di somministrazione. **Posologia.** La dose iniziale raccomandata di Entresto è una compressa da 49 mg/51 mg due volte al giorno, ad eccezione delle condizioni descritte di seguito. La dose deve essere raddoppiata ogni 2-4 settimane fino al raggiungimento della dose ottimale di una compressa da 97 mg/103 mg due volte al giorno, in base alla tollerabilità del paziente (vedere paragrafo 5.1). Se i pazienti manifestano problemi di tollerabilità (pressione arteriosa sistolica [PAS] <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 angio-

edema 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 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 antiinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.5). La riduzione della dose deve essere considerata nei pazienti che sviluppano una diminuzione clinicamente significativa della funzione renale. **Iperkaliemia.** Il trattamento non deve essere iniziato se il livello sierico di potassio è >5,4 mmol/l. L'uso di Entresto può essere associato a un aumento del rischio di iperkaliemia, anche se può verificarsi ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico, specialmente nei pazienti che presentano fattori di rischio come compromissione renale, diabete mellito o 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. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie aeree, si deve subito somministrare una terapia appropriata, es. soluzione di adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) per via sottocutanea e/o misure necessarie per assicurare la pervietà delle vie aeree. Non sono stati studiati pazienti con una precedente storia di angioedema. Poiché essi possono essere a maggior rischio di angioedema, si raccomanda cautela se Entresto è usato in questi pazienti. Entresto è controindicato in pazienti con una storia nota di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitore o ARB o con angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.3). I pazienti di razza nera hanno una maggiore suscettibilità a sviluppare angioedema (vedere paragrafo 4.8). **Pazienti con stenosi dell'arteria renale.** Entresto può aumentare i livelli di urea ematica e di creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale o unilaterale dell'arteria renale. In pazienti con stenosi dell'arteria renale si richiede cautela e si raccomanda il monitoraggio della funzione renale. **Pazienti con classificazione funzionale NYHA IV.** Si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con Entresto nei pazienti con classificazione funzionale NYHA IV a causa della limitata esperienza clinica in questa popolazione. **Peptide natriuretico di tipo B (BNP).** Il BNP non è un marcatore adeguato dell'insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con Entresto 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). 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 neprilisina (NEP) e dell'ACE può aumentare il rischio di angioedema. Entresto non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. La terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di Entresto (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Aliskiren. L'uso concomitante di Entresto e medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 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, sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti (come eparina) può portare ad aumenti del potassio e della creatinina sierica. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico se Entresto è co-somministrato con questi agenti (vedere paragrafo 4.4). **Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX 2).** In pazienti anziani, in pazienti volume depleti (inclusi quelli in terapia con diuretici) o in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso concomitante di Entresto e FANS può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale. Pertanto si raccomanda il monitoraggio della funzione renale quando si inizia o si modifica il trattamento di Entresto in pazienti che stanno assumendo in concomitanza FANS (vedere paragrafo 4.4). **Litio.** Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Non sono state studiate interazioni tra Entresto e litio. Pertanto, questa associazione non è raccomandata. Se l'uso dell'associazione risultasse necessario, si raccomanda un monitoraggio accurato dei livelli sierici di litio. Se si utilizza anche un diuretico, il rischio di tossicità del litio potrebbe essere ulteriormente incrementato. **Furosemide.** La co-somministrazione di Entresto e furosemide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di Entresto ma ha ridotto la C_{max} e l'AUC della furosemide del 50% e del 28%, rispettivamente. Mentre non c'è stato alcun cambiamento rilevante del volume delle urine, l'escrezione urinaria di sodio è stata ridotta entro 4 ore e 24 ore dopo la co-somministrazione. La dose media giornaliera di furosemide è rimasta invariata dal basale fino alla fine dello studio PARADIGM HF nei pazienti trattati con Entresto. **Nitrati, es. nitroglicerina.** Non vi è stata interazione farmacologica tra Entresto e nitroglicerina somministrata per via endovenosa per quanto riguarda la riduzione della pressione arteriosa. La co-somministrazione di nitroglicerina e Entresto è stata associata a una differenza di trattamento di 5 battiti/minuto nella frequenza cardiaca rispetto alla somministrazione della sola nitroglicerina. Un simile effetto sulla frequenza cardiaca si può manifestare quando Entresto è co-somministrato con nitrati sublinguali, orali o transdermici. In generale non è richiesto alcun aggiustamento della dose. **Trasportatori OATP1B1 e OATP1B3.** Il metabolita attivo di sacubitril (LBQ657) e valsartan sono substrati di OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3; valsartan è anche substrato di MRP2. Pertanto la co-somministrazione di Entresto con inibitori di OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (es. rifampicina, ciclosporina), OAT1 (es. tenofovir, cidofovir) o di MRP2 (es. ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica di LBQ657 o di valsartan. Si deve prestare appropriata attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi medicinali. **Metformina.** La co-somministrazione di Entresto e metformina ha ridotto sia la C_{max} sia l'AUC di metformina del 23%. La rilevanza clinica di queste evidenze non è nota. Pertanto, quando si inizia la terapia con Entresto in pazienti in trattamento con metformina, si deve valutare lo stato clinico del paziente. **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. **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 Ent-

sto 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 (17,6%), iperkaliemia (11,6%) e compromissione renale (10,1%) (vedere paragrafo 4.4). È stato riportato angioedema in pazienti trattati con Entresto (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 (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

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

* Vedere la descrizione di reazioni avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate. Angioedema. Angioedema è stato riportato in pazienti trattati con Entresto. Nello studio PARADIGM-HF, angioedema è stato riportato nello 0,5% dei pazienti trattati con Entresto rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati con enalapril. Una maggiore incidenza di angioedema è stata osservata nei pazienti di razza nera trattati con Entresto (2,4%) e enalapril (0,5%) (vedere paragrafo 4.4). **Iperkaliemia e potassio sierico.** Nello studio PARADIGM-HF, iperkaliemia e concentrazioni di potassio sierico >5,4 mmol/l sono state riportate nell'11,6% e nel 19,7% dei pazienti trattati con Entresto e nel 14,0% e nel 21,1% dei pazienti trattati con enalapril, rispettivamente. **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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio.** Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. Una dose singola di 583 mg di sacubitril/617 mg di valsartan e dosi multiple di Entresto 437 mg di sacubitril/463 mg di valsartan (14 giorni) sono state studiate in volontari sani e sono state ben tollerate. Il sintomo più probabile di un sovradosaggio è l'ipotensione, a causa dell'effetto di riduzione pressoria di Entresto. 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.** Entresto mostra di possedere il meccanismo di azione di un inibitore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina mediante l'inibizione simultanea della neprilisina (endopeptidasi neutra, NEP) tramite LBQ657, il metabolita attivo del profarmaco sacubitril, e mediante il blocco del recettore dell'angiotensina II tipo-1 (AT1) tramite valsartan. I benefici cardiovascolari complementari di Entresto

in pazienti con insufficienza cardiaca sono attribuiti all'incremento dei peptidi degradati dalla 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 ciclastasi, 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 (Aβ) dal tessuto cerebrale e dal fluido cerebrospinale (CSF). La somministrazione di Entresto 194 mg di sacubitril/206 mg di valsartan una volta al giorno per due settimane in soggetti sani è stata associata a un aumento della Aβ1-38 nel CSF rispetto al placebo; non ci sono state modifiche delle concentrazioni di Aβ1-40 e 1-42 nel CSF. Non è nota la rilevanza clinica di queste evidenze (vedere paragrafo 5.3). **Efficacia e sicurezza clinica.** I dosaggi di 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg e 97 mg/103 mg sono indicati in alcune pubblicazioni come 50 mg, 100 mg e 200 mg. **PARADIGM-HF.** PARADIGM-HF, lo studio pilota di fase 3, 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 eiezio-

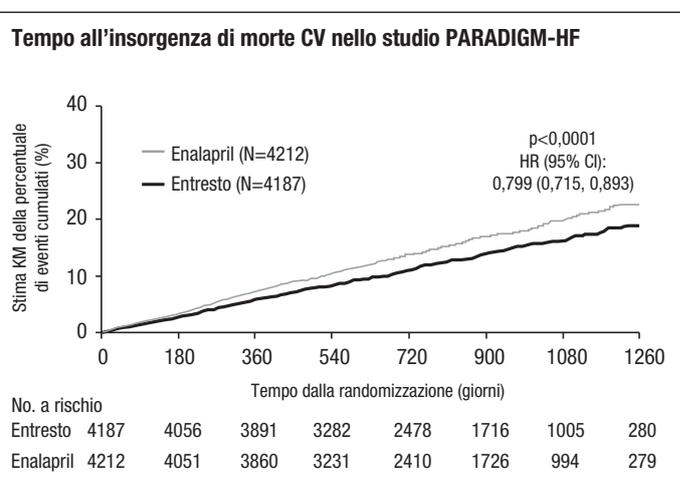
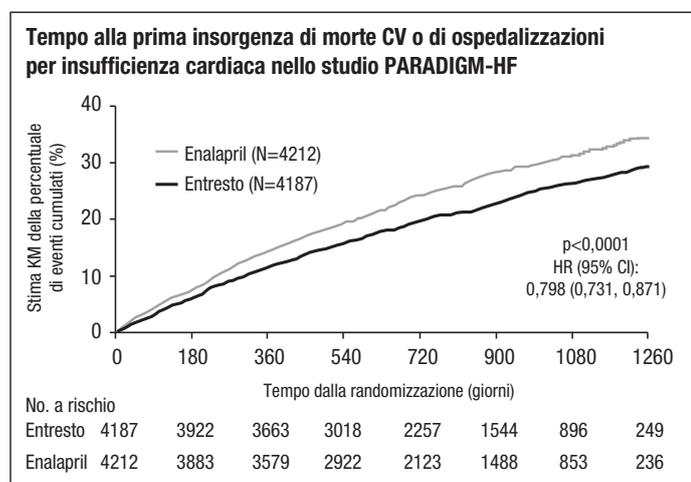
ne (frazione di eiezione ventricolare [LVEF] ≤40%, corretta successivamente a ≤35%) in aggiunta ad altra terapia per l'insufficienza cardiaca. L'obiettivo primario era un obiettivo composto di morte cardiovascolare (CV) o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HF). I pazienti con PAS <100 mmHg, 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=4.209); enalapril (n=4.233)]. L'età media della popolazione studiata era 64 anni e il 19% era di età pari o superiore ai 75 anni. Al momento della randomizzazione, il 70% dei pazienti era di classe NYHA II, il 24% di classe III e lo 0,7% di classe IV. La LVEF media era 29% e ci sono stati 963 pazienti (11,4%) con una LVEF basale >35% e ≤40%. Nel gruppo di trattamento con 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 composto 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 composto, sui suoi componenti e sulla mortalità per tutte le cause nel corso di un follow-up mediano di 27 mesi

| | Entresto N=4187 ^a n (%) | Enalapril N=4212 ^a 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) | 1117 (26,52) | 0,80 (0,73, 0,87) | 20% | 0,000002 |
| 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 ≤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 con Entresto in uno o più

sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Il valsartan contenuto in Entresto è più biodisponibile rispetto al valsartan in altre formulazioni in compresse disponibili in commercio; il quantitativo di 26 mg, 51 mg e 103 mg di valsartan in Entresto è equivalente a 40 mg, 80 mg e 160 mg di valsartan in altre formulazioni in compresse disponibili in commercio, rispettivamente. **Assorbimento.** Dopo somministrazione orale, Entresto si dissocia in valsartan e nel profarmaco sacubitril. Sacubitril è ulteriormente metabolizzato a LBQ657, il metabolita attivo. Questi raggiungono il picco di concentrazione plasmatica in 2 ore, 1 ore e 2 ore, rispettivamente. Si stima che la biodisponibilità assoluta orale di sacubitril e di valsartan sia più del 60% e del 23%, rispettivamente. A seguito della duplice somministrazione giornaliera di Entresto, i livelli allo stato stazionario di sacubitril, LBQ657 e valsartan sono raggiunti in tre giorni. Allo stato stazionario, sacubitril e valsartan non si accumulano in modo significativo, mentre LBQ657 ha un accumulo di 1,6 volte. La somministrazione con il cibo non ha un impatto clinicamente significativo sulle esposizioni sistemiche di sacubitril, LBQ657 e valsartan. Entresto può pertanto essere somministrato con o senza cibo. **Distribuzione.** Sacubitril, LBQ657 e valsartan sono altamente legati alle proteine plasmatiche (94-97%). Sulla base del confronto tra l'esposizione nel plasma e nel CSF, LBQ657 attraversa la barriera ematoencefalica in misura limitata (0,28%). Il volume medio apparente di distribuzione di valsartan e di sacubitril è stato da 75 litri a 103 litri, rispettivamente. **Biotrasformazione.** Sacubitril è prontamente convertito a LBQ657 mediante le carboxilsterasi 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. Studi sul metabolismo in vitro indicano che il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del CYP450 è basso poiché il metabolismo di Entresto mediato dagli enzimi CYP450 è limitato. Entresto 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 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 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR <60 ml/min/1,73 m²) e severa (15 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR <30 ml/min/1,73 m²) è stata 1,4 volte e 2,2 volte superiore in confronto a pazienti con compromissione renale lieve (60 ml/min/1,73 m² ≤ eGFR <90 ml/min/1,73 m²), che è il gruppo più ampio di pazienti arruolato nello studio PARADIGM-HF. L'esposizione di valsartan è risultata simile in pazienti con compromissione renale moderata e severa in confronto a pazienti con lieve compromissione renale lieve. Non sono stati condotti studi nei pazienti sottoposti a dialisi. Tuttavia LBQ657 e valsartan si legano ampiamente alle proteine plasmatiche e pertanto è improbabile che possano essere eliminati in modo efficace dalla dialisi. **Compromissione della funzione epatica.** Nei pazienti con compromissione epatica da lieve 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 sicurezza farmacologica, 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 embriofetale nel ratto a dosi ≥49 mg di sacubitril/51 mg di valsartan/kg/die (≤0,72 volte la massima dose raccomandata nell'uomo [MRHD] sulla base dell'AUC) e nel coniglio a dosi ≥4,9 mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die (2 e 0,03 volte la MRHD sulla base dell'AUC di valsartan e di LBQ657, rispettivamente). 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 ≥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 embriofetali di Entresto sono attribuiti all'attività di antagonista del recettore dell'angiotensina (vedere paragrafo 4.6). Il trattamento con sacubitril durante la fase di organogenesi ha determinato mortalità embriofetale e tossicità embriofetale (riduzione del peso corporeo fetale e malformazioni scheletriche) nel coniglio a dosi associate a tossicità per la madre (500 mg/kg/die; 5,7 volte la MRHD sulla base dell'AUC di LBQ657). Un lieve ritardo generalizzato di ossificazione è stato osservato a dosi >50° mg/kg/die. Questa evidenza non è considerata come avversa. Non è stata osservata nessuna evidenza di tossicità embriofetale o di teratogenicità nel ratto trattato con sacubitril. Il livello senza effetti avversi osservati di tipo embriofetale (NOAEL) per sacubitril è stato di almeno 750 mg/kg/die nel ratto e 200 mg/kg/die nel coniglio (2,2 volte la MRHD sulla base dell'AUC di LBQ657). Studi sullo sviluppo pre e post natale nel ratto condotti con alte dosi di sacubitril fino a 750 mg/kg/die (2,2 volte la MRHD sulla base dell'AUC) e con dosi di valsartan fino a 600 mg/kg/die (0,86 volte la MRHD sulla base dell'AUC) indicano che il trattamento con sacubitril/valsartan durante l'organo-

genesi, 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 Aβ nel CSF in scimmie cynomolgus era ridotta, con aumento dei livelli di Aβ1-40, 1-42 e 1-38 nel CSF; non vi era un corrispondente aumento dei livelli di Aβ a livello cerebrale. Non sono stati osservati aumenti di Aβ1-40 e di 1-42 nel CSF in uno studio nell'uomo su volontari sani della durata di due settimane (vedere paragrafo 5.1). Inoltre in uno studio tossicologico in scimmie cynomolgus trattate con sacubitril/valsartan alla dose di 146 mg di sacubitril/154 mg di valsartan/kg/die per 39 settimane, non c'è stata evidenza di presenza di placche di amiloide nel tessuto cerebrale. Il contenuto di amiloide non è stato tuttavia misurato quantitativamente in questo studio. **Sacubitril.** In ratti giovani trattati con sacubitril (da 7 a 70 giorni dopo la nascita), c'è stata una riduzione dello sviluppo della massa ossea e della crescita ossea correlata all'età. Uno studio in ratti adulti ha mostrato solo un minimo effetto transitorio inibitorio sulla densità minerale ossea ma non su qualsiasi altro parametro relativo alla crescita ossea, che suggerisce che non ci sia alcun effetto rilevante di sacubitril sull'osso nella popolazione di pazienti adulti in condizioni normali. Tuttavia non può essere esclusa una lieve transitoria interferenza di sacubitril nella fase iniziale di guarigione della frattura negli adulti. **Valsartan.** In ratti giovani trattati con valsartan (da 7 a 70 giorni dopo la nascita), dosi di 1 mg/kg/die hanno prodotto cambiamenti renali persistenti e irreversibili costituiti da nefropatia tubolare (talvolta accompagnata da necrosi epiteliale tubulare) e dilatazione pelvica. Questi cambiamenti renali rappresentano un atteso effetto farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e degli antagonisti dei recettori di tipo I dell'angiotensina II; tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione nel genere umano, che potrebbe estendersi occasionalmente fino a 44 settimane dopo il concepimento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Entresto 24 mg/26 mg compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/001 – EU/1/15/1058/008-010 – EU/1/15/1058/017-018
Entresto 49 mg/51 mg compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/002-004 – EU/1/15/1058/011-013 – EU/1/15/1058/019-020
Entresto 97 mg/103 mg compresse rivestite con film
EU/1/15/1058/005-007 – EU/1/15/1058/014-016 – EU/1/15/1058/021-022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2015

Data del rinnovo più recente: 25 giugno 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2020

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 |
|---------------------------|--------------------|
| ENTRESTO 24/26 mg 28 CPR | 106,29 € |
| ENTRESTO 49/51 mg 28 CPR | 106,29 € |
| ENTRESTO 49/51 mg 56 CPR | 212,57 € |
| ENTRESTO 97/103 mg 56 CPR | 212,57 € |

Classe A* – Prezzo al pubblico al lordo delle riduzioni di legge ai sensi delle Determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 27 settembre 2006. Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: cardiologo, internista, geriatra (RRL). *Prescrizione soggetta a diagnosi e piano terapeutico (PT)-PHT secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA, piattaforma web, all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>

