

Nº Ref.:MT919196/17

FKV/CGM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 19864/17

Santiago, 13 de octubre de 2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Bernardita Garín Hoyng, Responsable Técnico y D. Ana Longoria Villarreal, Representante Legal de Novartis Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT919196, de fecha de 29 de agosto de 2017, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg, Registro Sanitario Nº F-23451/17;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 29 de agosto de 2017, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-23451/17 del producto farmacéutico ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2017082978284035, emitido por Tesorería General de la República con fecha 29 de agosto de 2017; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**, registro sanitario Nº F-23451/17, concedido a Novartis Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

DEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMÚNIQUESE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ENTRESTO®
Sacubitrilo valsartán ácido libre anhidro

Comprimidos recubiertos de 50 mg, 100 mg y 200 mg

Entresto®

Entresto® 50 mg, comprimidos recubiertos (Sacubitrilo valsartán ácido libre anhidro)

Entresto® 100 mg, comprimidos recubiertos (Sacubitrilo valsartán ácido libre anhidro)

Entresto® 200 mg, comprimidos recubiertos (Sacubitrilo valsartán ácido libre anhidro)

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos.

50 mg: Comprimidos recubiertos, biconvexos, ovalados, no ranurados, de color blanco violáceo y con bordes biselados, que llevan grabada la marca «NVR» en un lado y la marca «LZ» en el otro.

100 mg: Comprimidos recubiertos, biconvexos, ovalados, no ranurados, de color amarillo pálido y con bordes biselados, que llevan grabada la marca «NVR» en un lado y la marca «L1» en el otro.

200 mg: Comprimidos recubiertos, biconvexos, ovalados, no ranurados, de color rosa claro y con bordes biselados, que llevan grabada la marca «NVR» en un lado y la marca «L11» en el otro.

Sustancias activas

Sacubitrilo valsartán ácido libre anhidro, o la denominación local de la sustancia activa, según proceda.

Entresto® contiene un complejo salino integrado por las formas aniónicas del sacubitrilo y el valsartán, por cationes de sodio y por moléculas de agua en proporción molar de 1:1:3:2.5, respectivamente. Tras la administración oral, Entresto se disocia en sacubitrilo (que es metabolizado a LBQ657 [sacubitrilato]) y valsartán.

Los comprimidos recubiertos de Entresto contienen 50 mg de Sacubitrilo valsartán ácido libre anhidro*.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA MODIFICACIONES

16 OCT 2017

N° Ref.: MT 919196/17

N° Registro: F-23451/17

Firma Profesional: _____

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Los comprimidos recubiertos de Entresto contienen 100 mg de Sacubitrilo valsartán ácido libre anhidro*.

Los comprimidos recubiertos de Entresto contienen 200 mg de Sacubitrilo valsartán ácido libre anhidro*.

*Puede que algunas dosis no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

~~Celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, croscopolona, estearato de magnesio (de origen vegetal), talco y dióxido de silicio coloidal.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.**

Excipientes del recubrimiento:

~~Hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 4000, talco, óxido de hierro rojo (E172).~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.**

En los comprimidos recubiertos de 50 y 200 mg: ~~óxido de hierro negro (E172).~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.**

En los comprimidos recubiertos de 100 mg: ~~óxido de hierro amarillo (E172).~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.**

INDICACIONES

Entresto está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA clase II-IV) y fracción de eyección reducida. Entresto se administra generalmente en conjunto con otras terapias para insuficiencia cardíaca, en lugar de un inhibidor de ECA u otro bloqueador del receptor de Angiotensina.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis prevista de Entresto es de 200 mg dos veces al día.

La dosis inicial recomendada de Entresto es de 100 mg dos veces al día. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes que no estén tomando un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ni un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA), y debe considerarse en el caso de los pacientes que hayan tomado anteriormente dosis bajas de estos fármacos (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Se duplicará la dosis de Entresto cada 2-4 semanas hasta alcanzar la dosis prevista de 200 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente.

La coadministración con un IECA puede entrañar riesgo de angioedema, por lo que no se debe empezar a utilizar Entresto hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el IECA (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Dado que Entresto actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Si los pacientes presentan problemas de intolerancia (hipotensión arterial sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal), se debe estudiar la posibilidad de ajustar la dosis de la medicación o de reducir transitoriamente la dosis de Entresto.

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción renal severa ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Se recomienda proceder con precaución al utilizar Entresto en esta población, ya que la información disponible es escasa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve ($\text{FGe} = 60\text{-}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o moderada ($\text{FGe} = 30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Disfunción hepática

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

No es preciso ajustar la dosis de Entresto cuando se administre a pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh).

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda utilizar Entresto en esta población (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Entresto en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Para administración por vía oral. Entresto puede administrarse con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg****CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a la sustancia activa (sacubitrilo o valsartán) o a cualquiera de los excipientes.
- Coadministración con un IECA (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES). No debe administrarse Entresto hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el IECA.
- Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA.
- Angioedema hereditario.
- Coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).
- Embarazo (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

- No debe administrarse Entresto junto con un IECA porque existe riesgo de angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con Entresto hasta 36 horas después de haber recibido la última dosis del IECA. Si se suspende el tratamiento con Entresto, no se debe comenzar la administración de un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de Entresto (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).
- Se debe proceder con cautela cuando se coadministre Entresto con inhibidores directos de la renina como el aliskireno (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES). No debe coadministrarse Entresto con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).
- Dado que Entresto actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Hipotensión arterial

Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con Entresto en ensayos clínicos. Si aparece hipotensión, se debe pensar en ajustar la dosis de los diuréticos o los antihipertensores que se estén coadministrando, además de considerar la posibilidad de tratar otras causas de hipotensión (como la hipovolemia). En caso de que la hipotensión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

persista pese a estas medidas, se reducirá la dosis de Entresto o se suspenderá transitoriamente su administración (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). No suele ser necesario suspender definitivamente el tratamiento. Es más probable que aparezca hipotensión sintomática si el paciente sufre hipovolemia como consecuencia, por ejemplo, de un tratamiento con diuréticos, una dieta hiposódica, una diarrea o vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con Entresto deben corregirse la pérdida de sodio, la hipovolemia o ambas.

Disfunción renal

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el SRAA, el uso de Entresto puede asociarse con una disminución de la función renal. En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de disfunción renal clínicamente significativa era baja y las suspensiones definitivas del tratamiento por esta causa fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con Entresto (0,65%) que entre los que recibieron enalapril (1,28%). Se debe estudiar la posibilidad de reducir la dosis de Entresto en pacientes que presenten una disminución clínicamente significativa de la función renal. Se debe proceder con cautela cuando se administre Entresto a pacientes con disfunción renal severa (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Hiperpotasemia

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el SRAA, el uso de Entresto puede asociarse con un mayor riesgo de hiperpotasemia. En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de hiperpotasemia clínicamente significativa era baja y determinó la suspensión definitiva del tratamiento en el 0,26% de los pacientes que recibían Entresto y el 0,35% de los tratados con enalapril. Los fármacos que elevan las concentraciones de potasio (como los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio) deberán utilizarse con precaución cuando se coadministren con Entresto. Si aparece una hiperpotasemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la medicación. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio especialmente en los pacientes en los que se den factores de riesgo tales como disfunción renal severa, diabetes mellitus, hipoadosteronismo o una dieta rica en potasio (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Angioedema

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con Entresto. Si aparece un angioedema, se suspenderá de inmediato la administración de Entresto y se instaurarán el tratamiento adecuado y la vigilancia necesaria hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar Entresto. En casos de angioedema confirmado en los que el edema solamente afectó al rostro y los labios, el trastorno se resolvió en general sin tratamiento, si bien los antihistamínicos resultaron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema que se asocia con un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias, es indispensable

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

administrar sin demora el tratamiento adecuado (por ejemplo, una solución de epinefrina (adrenalina) al 1:1000 por vía subcutánea [entre 0,3 y 0,5 ml]), adoptar las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o ambas cosas.

No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de angioedema. Dado que estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de angioedema, se recomienda proceder con precaución cuando se les administre Entresto. No debe utilizarse Entresto en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA, o en pacientes con angioedema hereditario (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Los pacientes de raza negra pueden tener mayor propensión a padecer un angioedema.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

Al igual que otros fármacos que actúan sobre el SRAA, Entresto puede elevar las concentraciones de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se debe proceder con cautela en los pacientes con estenosis de la arteria renal; en estos casos se recomienda vigilar la función renal.

REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil toxicológico**

Se evaluó la seguridad de Entresto en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en el estudio pivotal de fase III PARADIGM-HF, en el que se compararon pacientes que recibieron dos veces al día 200 mg de Entresto ($n = 4203$) o 10 mg de enalapril ($n = 4229$). Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de Entresto recibieron el tratamiento durante un máximo de 4,3 años, con una duración mediana de la exposición de 24 meses; en 3271 pacientes el tratamiento duró más de un año.

En el ensayo PARADIGM-HF, 450 (10,71%) de los pacientes tratados con Entresto y 516 (12,20%) de los tratados con enalapril tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento debido a un evento adverso durante el período de doble enmascaramiento. Los eventos que con mayor frecuencia obligaron a ajustar la dosis o a interrumpir el tratamiento fueron la hipotensión arterial, la hiperpotasemia y la disfunción renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la incidencia general de reacciones adversas era parecida con Entresto y con enalapril. La distribución de las reacciones adversas concuerda con la farmacología de Entresto y las enfermedades subyacentes de los pacientes.

La frecuencia general de las reacciones adversas no guardaba relación con el sexo, la edad ni la raza. Las reacciones adversas se agrupan por clase de órgano, aparato o sistema, y dentro de cada clase se enumeran en orden de frecuencia decreciente según la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas. En cada

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

categoría de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden de gravedad decreciente.

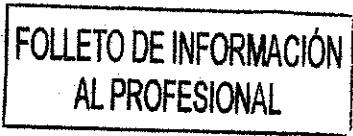
Tabla 1 Reacciones adversas en el estudio PARADIGM-HF; población de análisis de la seguridad

Reacciones adversas	Entresto 200 mg dos veces al día (%)*	Enalapril 10 mg dos veces al día (%)*	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hiperpotasemia	11,61	14,00	Muy frecuente
Hipopotasemia	3,31	2,53	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	6,33	4,87	Frecuente
Mareo postural	0,57	0,28	Infrecuente
Cefalea	2,45	2,51	Frecuente
Trastornos del oído y el laberinto			
Vértigo	1,45	1,40	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión arterial	17,61	11,97	Muy frecuente
Síncope	2,24	2,70	Frecuente
Hipotensión ortostática	1,52	0,80	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	8,78	12,60	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	4,62	4,47	Frecuente
Náuseas	2,09	2,36	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Angioedema	0,45	0,24	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disfunción renal	10,14	11,52	Muy frecuente
Insuficiencia renal (insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda)	4,76	5,30	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga (cansancio)	2,97	3,05	Frecuente
Astenia	2,09	1,84	Frecuente

* Población de análisis de la seguridad

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) de comunicaciones espontáneas y casos publicados

Desde la comercialización de Entresto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) de comunicaciones espontáneas y casos publicados

Trastornos del sistema inmunitario
Hipersensibilidad (incluidos erupción, prurito y anafilaxia)

INTERACCIONES

Interacciones previstas que determinan una contraindicación

IECA: Está contraindicado coadministrar Entresto y un IECA porque la concomitancia de la inhibición de la neprilisina (NEP) y la acción del IECA puede elevar el riesgo de angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con Entresto hasta 36 horas después de haber recibido la última dosis del IECA. Y tampoco se debe empezar un tratamiento con un IECA hasta que hayan pasado 36 horas desde la última dosis de Entresto (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Aliskireno: Está contraindicada la coadministración de Entresto y aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Reacciones previstas que desaconsejan la coadministración

Dado que Entresto actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se debe evitar la coadministración con aliskireno en pacientes con disfunción renal ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta

Estatinas: Datos obtenidos *in vitro* indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, Entresto puede aumentar la exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas. La coadministración de Entresto llega a duplicar la $\text{C}_{\text{máx}}$ de la atorvastatina y sus metabolitos, y el AUC es hasta 1.3 veces mayor.

Se debe proceder con cautela cuando se coadministren Entresto y una estatina. No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente significativa cuando se coadministró la simvastatina y Entresto.

Sildenafil: En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafil al tratamiento con Entresto en estado de equilibrio se asociaba con una reducción de la tensión arterial mayor que la observada con Entresto solo. Por consiguiente, se debe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

proceder con precaución cuando se empiece a administrar sildenafil u otro inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) a pacientes en tratamiento con Entresto.

Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta

Potasio: La administración junto con diuréticos ahorradores de potasio (ej.: triamtereno, amilorida), antagonistas de los mineralocorticoides (ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal común (de mesa) que contengan potasio puede aumentar las concentraciones séricas de potasio y de creatinina. Si se coadministra Entresto con estos fármacos, se recomienda vigilar la concentración sérica de potasio (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2): En los ancianos, los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) y los pacientes cuya función renal esté afectada, la coadministración de Entresto y un AINE puede elevar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por ello se recomienda vigilar dicha función cuando se inicie o modifique el tratamiento en pacientes que estén recibiendo al mismo tiempo Entresto y un AINE.

Litio: No se ha investigado la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas entre Entresto y el litio. Se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y manifestaciones de toxicidad durante la coadministración de litio y un IECA o un ARA. Por consiguiente, se recomienda vigilar estrechamente las concentraciones séricas de litio durante el tratamiento conjunto con este y Entresto. Si también se está administrando un diurético, puede haber aún mayor riesgo de toxicidad del litio.

Transportadores: El metabolito farmacológicamente activo del sacubitrilo (sacubitrilato) y el valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3 y OAT3; el valsartán es también sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2). Por consiguiente, la coadministración de Entresto y un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ej.: rifampicina, ciclosporina) o MRP2 (ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al sacubitrilato o al valsartán, respectivamente. Se debe proceder con el cuidado adecuado cuando se comience o finalice un tratamiento concomitante con alguno de estos fármacos.

Ausencia de interacciones significativas

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas durante la coadministración de Entresto y furosemida, digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, amlodipino, metformina, omeprazol, carvedilol, nitroglicerina por vía intravenosa o una combinación de levonorgestrel y etinilestradiol. No se prevé ninguna interacción con el atenolol, la indometacina, la glibenclamida ni la cimetidina.

Interacciones con el CYP450: Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que el riesgo de interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450 es bajo porque las isoformas de este citocromo desempeñan un papel limitado en el metabolismo de Entresto. Entresto no induce ni inhibe las isoformas de CYP450.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg
MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS,
EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (y medidas anticonceptivas, si procede)

Se debe informar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas de las consecuencias de la exposición a Entresto durante el embarazo y de la necesidad de que utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de Entresto.

Embarazo

Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar Entresto durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Entresto actúa antagonizando las acciones de la angiotensina II, por lo que no se puede descartar que entrañe riesgos para el feto. Se han comunicado casos de lesiones del feto en desarrollo (como aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal neonatal) en embarazadas que habían tomado valsartán. Se indicará a las pacientes que si se quedan embarazadas deben suspender de inmediato la toma de Entresto e informar a su médico.

Lactancia

No se sabe si Entresto se excreta en la leche materna humana. Sus sustancias activas, el sacubitrilo y el valsartán, se excretan en la leche de ratas lactantes (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Dado que puede haber riesgo de reacciones adversas en el lactante, no se recomienda que la madre reciba Entresto durante la lactancia. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir Entresto durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.

Fecundidad

No hay datos relativos a los efectos de Entresto sobre la fecundidad humana. En los estudios en los que se administró Entresto a ratas de ambos sexos no se observaron alteraciones de la fecundidad (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Se dispone de pocos datos relativos a la sobredosis de Entresto en el ser humano. Se ha estudiado la administración de una dosis única de 1200 mg de Entresto y de dosis repetidas de 900 mg (durante 14 días) a voluntarios sanos, que las toleraron bien.

Dado el efecto hipotensor de Entresto, el síntoma más probable de la sobredosis es la hipotensión arterial. Se debe administrar tratamiento sintomático.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Es improbable que Entresto se elimine mediante hemodiálisis, ya que muestra un alto grado de unión a proteínas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Modo de acción**

Entresto presenta el modo de acción novedoso de un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA) al inhibir la neprilisina (endopeptidasa neutra: NEP) por medio del sacubitrilato, que es el metabolito activo del profármaco sacubitrilo, y antagonizar simultáneamente el receptor de la angiotensina II de tipo I (AT1) por medio del valsartán. Los efectos renales y beneficios cardiovasculares complementarios de Entresto en pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen al aumento de las concentraciones de los péptidos degradados por la neprilisina (como los péptidos natriuréticos [PN]), fruto de la acción del sacubitrilato, y de la inhibición simultánea de los efectos nocivos de la angiotensina II por parte del valsartán. Los PN ejercen sus efectos mediante la activación de los receptores presentes en las membranas celulares que están acoplados a una guanilil-ciclasa, dando por resultado un aumento de las concentraciones del segundo mensajero, el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), lo cual promueve la vasodilatación, la natriuresis y la diuresis, el aumento de la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal, la inhibición de la liberación de renina y aldosterona, la reducción de la actividad simpática, así como efectos antihipertróficos y antifibróticos. La activación sostenida del SRAA causa vasoconstricción, retención renal de sodio y de líquidos, activación del desarrollo y la proliferación de células y, como consecuencia de ello, un remodelado cardiovascular inadecuado. El valsartán inhibe los efectos perjudiciales de la angiotensina II sobre los sistemas cardiovascular y renal porque antagoniza selectivamente el receptor de la AT1, además de inhibir la liberación de aldosterona dependiente de la angiotensina II.

Farmacodinámica

Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de Entresto tras la administración de dosis únicas y repetidas a sujetos sanos y a pacientes con insuficiencia cardíaca, y son congruentes con una inhibición de la neprilisina y del SRAA ejercida simultáneamente. En un estudio de 7 días de duración comparativo con valsartán y llevado a cabo en pacientes que padecían de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER), la administración de Entresto aumentó de forma significativa y no sostenida la natriuresis, elevó la concentración de cGMP en la orina y redujo las concentraciones plasmáticas del fragmento de la región media del propéptido natriurético auricular (MR-proANP) y el fragmento aminoterminal del propéptido natriurético cerebral de tipo B (NT-proBNP) en comparación con el valsartán. En un estudio de 21 días de duración llevado a cabo en pacientes con ICFER, Entresto elevó significativamente las concentraciones urinarias de péptido natriurético auricular (PNA) y cGMP y las concentraciones plasmáticas de cGMP, y redujo las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, aldosterona y endotelina 1 en comparación con las iniciales. Asimismo, Entresto bloqueó el receptor de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

AT1, como se puso de manifiesto por el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina. En el estudio PARADIGM-HF, Entresto redujo la concentración plasmática de NT-proBNP y elevó la concentración plasmática de BNP y la urinaria de cGMP en comparación con el enalapril. El BNP es un sustrato de la neprilisina, pero el NT-proBNP no lo es. Por consiguiente, el NT-proBNP (a diferencia del BNP) es un biomarcador adecuado para el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Entresto.

En un completo estudio clínico del intervalo QTc llevado a cabo en varones sanos, dosis únicas de 400 y 1200 mg de Entresto no ejercieron efectos sobre la repolarización cardíaca.

La neprilisina es una de las muchas enzimas que intervienen en la depuración del amiloide β ($A\beta$) del cerebro y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración a sujetos sanos de 400 mg de Entresto una vez al día durante dos semanas se asoció con un aumento de la concentración de $A\beta$ 1-38 en el LCR en comparación con el placebo; no se observaron variaciones de las concentraciones de $A\beta$ 1-40 y $A\beta$ 1-42 en el LCR. Se desconoce la trascendencia clínica de este hallazgo (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Farmacocinética**Absorción**

Tras la administración oral, Entresto se disocia en sacubitrilo, que es metabolizado a sacubitrilato, y valsartán, los cuales alcanzan concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 0.5, 2 y 1.5 h, respectivamente. Se estima que la biodisponibilidad absoluta por vía oral es $\geq 60\%$ en el caso del sacubitrilo y del 23% en el caso del valsartán. El componente valsartán de Entresto presenta una mayor biodisponibilidad que el valsartán contenido en otras formulaciones comerciales en forma de comprimidos.

Con la administración de Entresto dos veces al día se alcanzan concentraciones de estado de equilibrio de sacubitrilo, sacubitrilato y valsartán al cabo de 3 días. En el estado de equilibrio no se observa una acumulación significativa de sacubitrilo o valsartán, mientras que la concentración del sacubitrilato se multiplica por 1.6. La administración de Entresto con alimentos no tiene efectos clínicamente significativos sobre la exposición sistémica al sacubitrilo, al sacubitrilato o al valsartán. Aunque la exposición al valsartán disminuye cuando se administra Entresto con alimentos, el descenso no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico. Por consiguiente, se puede administrar Entresto con o sin alimentos.

Distribución

Entresto muestra un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (94-97%). Según la comparación entre las concentraciones plasmáticas y las del LCR, el sacubitrilato atraviesa la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

barrera hematoencefálica en muy escaso grado (0,28%). Entresto tiene un volumen de distribución aparente comprendido entre 75 y 103 litros.

Biotransformación/metabolismo

Por la acción de esterasas, el sacubitrilo se biotransforma rápidamente en sacubitrilato, que no se metaboliza en grado significativo. El valsartán se metaboliza escasamente, ya que apenas el 20% de la dosis, aproximadamente, se recupera en forma de metabolitos. Se ha identificado un hidroximetabolito en el plasma en concentraciones bajas (<10%). Dado que las isoformas de CYP450 desempeñan un papel mínimo en el metabolismo del sacubitrilo y el valsartán, no se prevé que la coadministración con fármacos que afecten a dichas isoformas repercuta en la farmacocinética.

Eliminación

Tras la administración oral, entre el 52% y el 68% del sacubitrilo (principalmente en forma de sacubitrilato) y aproximadamente el 13% del valsartán y sus metabolitos se excretan en la orina; entre el 37% y el 48% del sacubitrilo (principalmente en forma de sacubitrilato) y el 86% del valsartán y sus metabolitos se excretan en las heces.

El sacubitrilo, el sacubitrilato y el valsartán se eliminan del plasma con una semivida (vida media) de eliminación (T_{1/2}) media que ronda las 1,43; 11,48 y 9,90 h, respectivamente.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética del sacubitrilo, el sacubitrilato y el valsartán es lineal en el intervalo posológico estudiado (50-400 mg de Entresto).

Poblaciones especiales**Ancianos (mayores de 65 años)**

En los sujetos de edad avanzada, la exposición al sacubitrilato y al valsartán aumenta un 42% y un 30%, respectivamente, en comparación con los sujetos más jóvenes. Sin embargo, este aumento no se acompaña de efectos clínicamente significativos, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha estudiado Entresto en pacientes pediátricos.

Disfunción renal

Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al sacubitrilato, pero no al valsartán. En pacientes con disfunción renal leve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{FGe} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a moderada ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), el AUC del sacubitrilato era hasta 2 veces

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

mayor. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), el AUC del sacubitrilato era 2,7 veces mayor. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción renal severa. Se recomienda proceder con precaución cuando se administre Entresto a esta población porque la información al respecto es escasa.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis, pero dado que el sacubitrilato y el valsartán circulan muy unidos a proteínas plasmáticas, es improbable que se eliminen eficazmente mediante diálisis.

Disfunción hepática

En comparación con los sujetos sanos, en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada, la exposición al sacubitrilo fue 1,5 y 3,4 veces mayor, la exposición al sacubitrilato fue 1,5 y 1,9 veces mayor, y la exposición al valsartán fue 1,2 y 2,1 veces mayor, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis cuando se administre Entresto a pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), incluidos los aquejados de trastornos biliares obstructivos. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado la administración de Entresto a pacientes con disfunción hepática severa, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Grupos étnicos

La farmacocinética de los componentes de Entresto (sacubitrilo, sacubitrilato y valsartán) es similar en las distintas razas y grupos étnicos (blanca, negra, asiática, japoneses, etc.).

Influencia del sexo biológico

La farmacocinética de los componentes de Entresto (sacubitrilo, sacubitrilato y valsartán) es similar en uno y otro sexo.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La administración en los ensayos clínicos se basó en la cantidad total de ambos componentes de Entresto, es decir, 24/26, 49/51 y 97/103 mg correspondían a 50, 100 y 200 mg, respectivamente.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF era un ensayo multinacional, aleatorizado y con doble enmascaramiento, llevado a cabo en 8442 pacientes en los que se comparó Entresto con el enalapril, ambos administrados a pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica de clase II-IV de la NYHA y disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $[\text{FEVI}] \leq 40\%$), además de otro tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La variable principal de valoración se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

compónía de la muerte por causas cardiovasculares (CV) y la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC).

Antes de participar en el estudio, los pacientes estaban correctamente tratados con un tratamiento de referencia que comprendía IECA o ARA (>99%), betabloqueantes (94%), antagonistas de los mineralocorticoides (58%) y diuréticos (83%). La mediana de la duración del seguimiento fue de 27 meses, y se trató a los pacientes durante un máximo de 4,3 años.

Los pacientes debían suspender definitivamente el tratamiento con IECA o ARA e ingresar en un período secuencial de preinclusión con enmascaramiento simple durante el cual recibieron un tratamiento con 10 mg de enalapril dos veces al día, seguido de un tratamiento con 100 mg de Entresto dos veces al día, dosis que luego se aumentó a 200 mg dos veces al día. Los pacientes pasaron seguidamente al período de doble enmascaramiento, en el que fueron asignados aleatoriamente a recibir 200 mg de Entresto o 10 mg de enalapril dos veces al día [Entresto ($n = 4209$); enalapril ($n = 4233$)].

La mediana de edad de la población estudiada era de 64 años, y el 19% de los pacientes tenían 75 años o más. En el momento de la aleatorización, el 70% de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca de clase II de la NYHA, y en el 25% esta era de clase III-IV.

Al final del estudio, el 76% de los pacientes del grupo de Entresto seguían recibiendo la dosis prevista de 200 mg dos veces al día (dosis diaria media de 375 mg). En el grupo del enalapril, el 75% de los pacientes seguían recibiendo la dosis prevista de 10 mg dos veces al día al final del estudio (dosis diaria media de 18,9 mg).

COPIA FIEL A LA ORIGINAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Entresto demostró una superioridad clínica y estadísticamente significativa respecto al enalapril, ya que, comparado con este, redujo el riesgo de muerte por causas CV o de hospitalizaciones por IC en un 20% (cociente de riesgos instantáneos [hazard ratio; HR]: 0.80, IC del 95% [0.73; 0.87], $p = 0.0000002$ en la prueba unilateral). Este efecto se observó pronto y se mantuvo durante todo el ensayo. La reducción del riesgo absoluto fue del 4.69%. Se observó una reducción estadísticamente significativa de las muertes por causas CV y de las primeras hospitalizaciones por IC (muerte por causas CV, reducción del riesgo relativo [RRR]: 20%, HR: 0.80; IC del 95% [0.71; 0.89], $p = 0.00004$ en la prueba unilateral, y hospitalización por IC, RRR: 21%; HR: 0.79; IC del 95% [0.71; 0.89], $p = 0.00004$ en la prueba unilateral); véanse la Tabla 2 y la Figura 1. La muerte súbita representó el 45% de las muertes por causas CV y se redujo un 20% en los pacientes tratados con Entresto en comparación con los que recibieron enalapril (HR: 0.80, $p = 0.0082$). El fallo de la bomba representó el 26% de las muertes por causas CV y se redujo un 21% en los pacientes tratados con Entresto en comparación con los que recibieron enalapril (HR: 0.79, $p = 0.0338$).

Esta reducción del riesgo se observó sistemáticamente en subgrupos tales como los establecidos por edad, sexo, raza, ubicación geográfica, clase de la NYHA, fracción de eyección, función renal, antecedentes de diabetes o de hipertensión arterial, fracaso de un tratamiento anterior de la IC, y fibrilación auricular.

Entresto también redujo la mortalidad por cualquier causa de forma significativa, en un 16%, en comparación con el enalapril (RRR: 16%, HR: 0.84; IC del 95% [0.76; 0.93], $p = 0.0005$ en la prueba unilateral) (Tabla 2). La reducción del riesgo absoluto fue del 2.84%.

Tabla 2 Efecto del tratamiento sobre la variable principal (compuesta) de valoración, sus componentes y la mortalidad por cualquier causa

	Entresto N = 4187 [#] n (%)	Enalapril N = 4212 [#] n (%)	Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%)	Reducción del riesgo relativo	Valor de p^{***}
Variable principal (compuesta) de valoración: muerte por causas CV y hospitalización por IC*	914 (21.83)	1117 (26.52)	0.80 (0.73; 0.87)	20%	0.0000002
Componentes individuales de la variable principal (compuesta) de valoración					
Muerte por causas CV**	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71; 0.89)	20%	0.00004
Primera hospitalización por IC	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71; 0.89)	21%	0.00004
Variable de valoración secundaria					
Mortalidad por cualquier causa	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76; 0.93)	16%	0.0005

* La variable de valoración principal se definió como el tiempo transcurrido hasta el primer evento.

** La muerte por causas CV comprende todos los pacientes que fallecieron hasta la fecha de cierre de la base de datos, con independencia de que hubiera hospitalizaciones anteriores.

*** Valor p en la prueba unilateral.



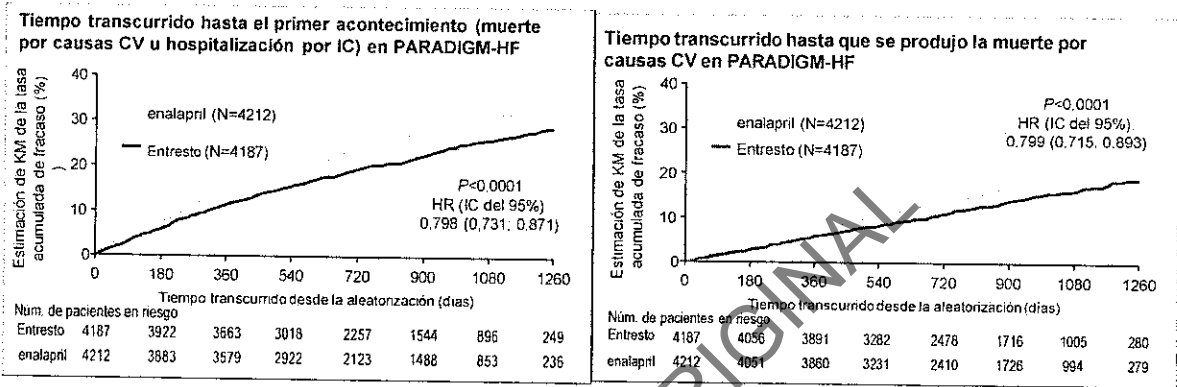
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Población completa de análisis.

La curva de Kaplan-Meier de la figura que aparece a continuación (izquierda) muestra el tiempo transcurrido hasta que se produjo el primer evento de los considerados en la variable principal (compuesta) de valoración, esto es, la muerte por causas CV o la hospitalización por IC. El efecto terapéutico de Entresto se manifestó pronto y se mantuvo a lo largo de todo el estudio. La curva de Kaplan-Meier de la figura que aparece a continuación (derecha) muestra el tiempo transcurrido hasta que se produjo la muerte por causas CV.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la variable principal (compuesta) de valoración y a su componente de muerte por causas CV



En conjunto, se produjeron menos hospitalizaciones por cualquier causa entre los pacientes tratados con Entresto que entre los que recibieron enalapril, lo que incluye una reducción relativa del riesgo del 12% en el caso de la primera hospitalización (HR: 0,88 [IC del 95%: 0,82; 0,94], $P < 0,001$), y una reducción relativa de la tasa del 16% en el caso del número total de hospitalizaciones (HR: 0,84 [IC del 95%: 0,78; 0,91], $P < 0,001$).

Según la evaluación basada en el cuestionario de calidad de vida en la miocardiopatía Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), con Entresto se obtuvo una puntuación clínica global significativamente mejor en los ámbitos relacionados con los síntomas de IC y las limitaciones físicas. La proporción de pacientes en los que la clase funcional de la NYHA mejoró entre el inicio y el mes 8 era mayor en el grupo de Entresto (16%) que en el del enalapril (14%), y la proporción de pacientes en los que la clase funcional de la NYHA empeoró era menor (10% y 13%, respectivamente).

TITRATION

TITRATION fue un ensayo de 12 semanas de duración en el que se estudiaron la seguridad y la tolerabilidad en 538 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) y disfunción sistólica (FEVI $\leq 35\%$) que no habían sido tratados anteriormente con IECA ni con ARA o estaban recibiendo estos fármacos en diversas dosis antes de ingresar en el estudio. Los pacientes empezaron tomando 50 mg de Entresto dos veces al día, pasaron luego

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

a recibir 100 mg dos veces al día y por último recibieron la dosis prevista de 200 mg dos veces al día, todo ello según un régimen terapéutico de 3 o de 6 semanas.

En conjunto, el 76% de los pacientes llegaron a recibir la dosis prevista de 200 mg de Entresto dos veces al día y la mantuvieron durante 12 semanas sin ninguna interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis. Entre los pacientes que nunca habían sido tratados con IECA o ARA o habían recibido dosis bajas de estos fármacos (equivalentes a <10 mg/d de enalapril), la proporción de ellos que llegaron a recibir y mantener la dosis de 200 mg de Entresto fue mayor en el grupo en el que se aumentó la dosis a lo largo de 6 semanas que en el grupo en el que dicho aumento se hizo en 3 semanas.

PARAMOUNT

PARAMOUNT fue un ensayo aleatorizado y con doble enmascaramiento, llevado a cabo en pacientes con FEVI $\geq 45\%$, en el que se comparó la administración de 200 mg de Entresto ($n = 149$) con la de 160 mg de valsartán ($n = 152$) dos veces al día; se demostró una mayor reducción de las concentraciones de NT-proBNP entre el inicio y la semana 12, y la diferencia era estadísticamente significativa ($p = 0.0050$). En los pacientes tratados con Entresto, la reducción de la concentración de NT-proBNP respecto a la inicial fue similar en la semana 12 y la 36, mientras que en los tratados con valsartán dicha concentración descendió entre la semana 12 y la 36. En la semana 36 se observaron reducciones significativas del tamaño de la aurícula izquierda, tanto del índice de volumen auricular izquierdo ($p = 0.0069$) como de la dimensión de la aurícula izquierda ($p = 0.0337$). En la semana 36 se observó una mejoría estadísticamente significativa de la IC expresada como clase de la NYHA ($p = 0.0488$).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los estudios toxicológicos preclínicos llevados a cabo con Entresto comprendieron la evaluación de la seguridad farmacológica, la toxicidad de dosis repetidas, la genotoxicidad, la carcinogenicidad y la toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Entresto no tuvo efectos adversos sobre los sistemas de órganos vitales. La mayoría de los hallazgos observados en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas fueron reversibles y atribuibles a la farmacología del bloqueo del receptor de la AT1.

Carcinogenicidad, mutagenia y genotoxicidad

En los estudios de carcinogenicidad llevados a cabo en ratones y ratas que recibieron sacubitrilo y valsartán no se hallaron indicios de que Entresto tuviera potencial carcinógeno alguno. Las dosis de sacubitrilo estudiadas (dosis altas de 1200 y 400 mg/kg/d en ratones y ratas, respectivamente) eran unas 29 y 19 veces más altas, respectivamente, que la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) calculada en mg/m². Las dosis de valsartán estudiadas (dosis altas de 160 y 200 mg/kg/d en ratones y ratas, respectivamente) eran unas 4 y 10 veces más altas, respectivamente, que la DMRH calculada en mg/m².

Los estudios de mutagenia y clastogenicidad llevados a cabo con Entresto, sacubitrilo y valsartán no pusieron de manifiesto efectos ni a escala génica ni cromosómica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg****Fecundidad, función reproductora y desarrollo**

Entresto no mostró efectos ni sobre la fecundidad ni sobre el desarrollo embrionario temprano de ratas que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg/d (≤ 1.0 veces y ≤ 0.18 veces la DMRH según el AUC del valsartán y el sacubitrilato, respectivamente).

El tratamiento con Entresto durante la organogénesis produjo un aumento de la letalidad embriofetal en ratas que recibieron dosis ≥ 100 mg/kg/d [≤ 0.72 veces la DMRH según el AUC] y en conejos que recibieron dosis ≥ 10 mg/kg/d [2 veces y 0.03 veces la DMRH según el AUC del valsartán y el sacubitrilato, respectivamente]. Entresto se considera teratógeno porque se observó una baja incidencia de hidrocefalia fetal, asociada con dosis tóxicas para la madre, en conejos que recibieron dosis ≥ 10 mg/kg/d. Los efectos adversos de Entresto sobre el embrión y el feto se atribuyen a su actividad antagonista del receptor de la angiotensina (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

Los estudios de desarrollo prenatal y posnatal llevados a cabo en ratas que recibieron sacubitrilo en dosis de hasta 750mg/kg/d (2.2 veces la DMRH según el AUC) y valsartán en dosis de hasta 600 mg/kg/d (0.86 veces la DMRH según el AUC) indican que el tratamiento con Entresto durante la organogénesis, la gestación y la lactancia puede afectar al desarrollo y la supervivencia de las crías.

Otros resultados preclínicos

Se evaluaron los efectos de Entresto sobre las concentraciones de amiloide β en el LCR y el tejido cerebral de macacos de Java jóvenes (2-4 años) que recibieron el medicamento en dosis de 50 mg/kg/d durante 2 semanas. En este estudio se observó que Entresto ejercía un efecto farmacodinámico sobre la depuración del A β del LCR de tal modo que las concentraciones de A β 1-40, 1-42 y 1-38 en el LCR aumentaban; no se produjo un aumento correspondiente en las concentraciones cerebrales de A β . En un estudio de dos semanas de duración en voluntarios sanos no se observaron aumentos de las concentraciones de A β 1-40 y 1-42 en el LCR (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Además, en un estudio toxicológico llevado a cabo en macacos de Java que recibieron Entresto en dosis de 300 mg/kg/d durante 39 semanas no se produjo acumulación cerebral de A β .

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase estuche.

Entresto no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Entresto debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

REF.: MT919196/17

REG. ISP N° F-23451/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ENTRESTO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg
INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

No procede.

Fabricante:

Véase estuche.

Prospecto internacional

Información publicada en: Julio de 2017

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

2017-PSB/GLC-0871-s

COPIA FIEL A LA ORIGINAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL