



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-61631513-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-61631513-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENTRESTO 50 mg; ENTRESTO 100 mg y ENTRESTO 200 mg / SACUBITRILO - VALSARTÁN, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SACUBITRILO 24 mg – VALSARTÁN 26 mg; SACUBITRILO 49 mg – VALSARTÁN 51 mg; y SACUBITRILO 97 mg – VALSARTÁN 103 mg; aprobada por Certificado N° 57.827.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ENTRESTO 50 mg; ENTRESTO 100 mg y ENTRESTO 200 mg / SACUBITRILO - VALSARTÁN, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SACUBITRILO 24 mg – VALSARTÁN 26 mg; SACUBITRILO 49 mg – VALSARTÁN 51 mg; y SACUBITRILO 97 mg – VALSARTÁN 103 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-69845499-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-69845006-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.827, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

ab

**ENTRESTO®**  
**SACUBITRILO/VALSARTAN**

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

**Fórmula**

Cada Comprimido Recubierto de ENTRESTO® 50 mg contiene:

Sacubitrilo..... 24 mg  
Valsartán..... 26 mg

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 91,449 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 25,000 mg, Crospovidona 18,000 mg; Estearato de magnesio 6,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,000 mg; Talco 2,000 mg.

*Cubierta:* Hipromelosa 5,712 mg; Dióxido de titanio 1,138 mg; Polietilenglicol 4000 0,572 mg; Talco 0,572 mg; Óxido de hierro rojo 0,003 mg; Óxido de hierro negro 0,003 mg.

Cada Comprimido Recubierto de ENTRESTO® 100 mg contiene:

Sacubitrilo..... 49 mg  
Valsartán..... 51 mg

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 34,897 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 25,000 mg, Crospovidona 18,000 mg; Estearato de magnesio 6,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,000 mg; Talco 2,000 mg.

*Cubierta:* Hipromelosa 5,713 mg; Dióxido de titanio 1,106 mg; Polietilenglicol 4000 0,572 mg; Talco 0,572 mg; Óxido de hierro rojo 0,002 mg; Óxido de hierro amarillo 0,037 mg.

Cada Comprimido Recubierto de ENTRESTO® 200 mg contiene:

Sacubitrilo..... 97 mg  
Valsartán..... 103 mg

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 69,794 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 50,000 mg; Crospovidona 36,000 mg; Estearato de magnesio 12,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,000 mg; Talco 4,000 mg.

*Cubierta:* Hipromelosa 8,568 mg; Dióxido de titanio 1,687 mg; Polietilenglicol 4000 0,858 mg; Talco 0,858 mg; Óxido de hierro rojo 0,024 mg; Óxido de hierro negro 0,005 mg.

**ACCION TERAPEUTICA**

Antagonista de la Angiotensina II, otras combinaciones. Código ATC: C09DX04.

## INDICACIONES

ENTRESTO® está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica. Los beneficios son más evidentes en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

Se debe utilizar el criterio clínico para decidir a quien tratar, ya que el FEVI es una medida variable.

ENTRESTO® se administra en lugar de un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o de otro Bloqueante de Receptor de Angiotensina (ARA II).

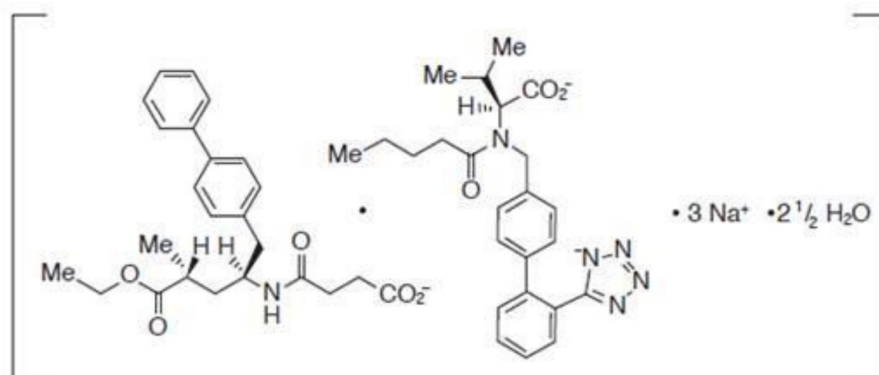
## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

### Descripción

ENTRESTO® (Sacubitrilo y Valsartán) es una combinación de un inhibidor de la neprilisina y un bloqueante del receptor de angiotensina II.

ENTRESTO® contiene un complejo compuesto de formas aniónicas de sacubitrilo y valsartán, cationes de sodio y moléculas de agua en un coeficiente molar de 1:1:3:2,5; respectivamente. Luego de la administración oral, el complejo se disocia en sacubitrilo (que se sigue metabolizando hasta convertirse en LBQ657) y valsartán. La estructura química del complejo se describe como Octadecasodiohexakis(4-[[[(1S,3R)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4-etoxi-3-metil-4-oxobutil]amino]-4-oxobutanoato)hexakis(N-pentanoil-N-[[2'-(1H-tetrazol-1-id-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-L-valinato)—agua (1/15).

Su fórmula empírica (hemipentahidrato) es  $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2,5 H_2O$ . Su masa molecular es 957,99 y su fórmula estructural esquemática es:



### Mecanismo de Acción

ENTRESTO® exhibe el mecanismo de acción novedoso de un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI, por sus siglas en inglés) ya que simultáneamente, inhibe la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) por medio de sacubitrilat, metabolito activo del profármaco sacubitrilo, y bloquea el receptor tipo 1 (AT<sub>1</sub>) de la angiotensina II por medio de valsartán. Los beneficios cardiovasculares y efectos renales complementarios de ENTRESTO® en los pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen a los niveles elevados de péptidos que son degradados por la neprilisina, tales como los Péptidos Natriuréticos (PN), por sacubitrilat, y la inhibición simultánea de los efectos de la angiotensina II por medio de valsartán.

Los PN(s) 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 (GMPc), lo cual promueve la vasodilatación, la natriuresis y la diuresis, el aumento de la tasa de 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 sistema renina-angiotensina-aldosterona causa vasoconstricción, retención renal de sodio y de líquidos, activación del desarrollo y la proliferación celular y, como consecuencia de ello, mal adaptación del remodelado cardiovascular.

Valsartán inhibe los efectos de la angiotensina II al bloquear selectivamente el receptor AT<sub>1</sub> y también inhibe la liberación de la aldosterona que depende de la angiotensina II.

### **Propiedades Farmacodinámicas**

Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de ENTRESTO® luego de administrar dosis únicas y múltiples en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca, y resultaron consistentes con la inhibición simultánea de la neprilisina y el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En un estudio controlado con valsartán de 7 días de duración conducido en pacientes con Fracción de Eyección Reducida (HFrEF), la administración de ENTRESTO® produjo un incremento significativo no sostenido de la natriuresis, cGMP urinario elevado, y una disminución en los niveles plasmáticos de MR-proANP y NT-proBNP en comparación con valsartán.

En un estudio de 21 días de duración conducido en pacientes con HFrEF, ENTRESTO® incrementó significativamente el ANP y cGMP urinarios y el cGMP plasmático, y disminuyó los niveles plasmáticos de NT-proBNP, de aldosterona y de endotelina-1 comparado con los niveles basales. ENTRESTO® también bloqueó el receptor AT<sub>1</sub> evidenciado por la mayor actividad y concentración de la renina plasmática. En el estudio PARADIGM-HF, ENTRESTO® redujo el NT-proBNP plasmático e incrementó el BNP plasmático y el cGMP urinario en comparación con enalapril. En el estudio PARAGON-HF, ENTRESTO® redujo el NT-proBNP, la troponina y el ST2 soluble (ST2s) e incrementó el cGMP urinario comparado con valsartán. Mientras que el BNP es un sustrato de la neprilisina, 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 estudio clínico minucioso de QTc conducido en sujetos masculinos sanos, las dosis únicas de ENTRESTO® 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán y 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán no tuvieron efecto alguno sobre la repolarización cardíaca.

La neprilisina es una de las múltiples enzimas que están involucradas en la depuración del beta-amiloide (A $\beta$ ) del cerebro y del Líquido Cefalorraquídeo (LCR). La administración de ENTRESTO® 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán una vez por día durante 2 semanas a sujetos sanos se asoció con un incremento en el LCR A $\beta$ <sub>1-38</sub> en comparación con placebo. No se observaron cambios en las concentraciones de LCR A $\beta$ <sub>1-40</sub> ni de LCR A $\beta$ <sub>1-42</sub>. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo (Ver datos de toxicidad preclínica).

### **Propiedades Farmacocinéticas**

#### *Absorción*

Luego de la administración oral, ENTRESTO® se disocia en sacubitrilo y valsartán. Sacubitrilo se sigue metabolizando hasta convertirse en sacubitrilat (LBQ657). Las concentraciones plasmáticas pico de sacubitrilo, sacubitrilat y valsartán se alcanzan a las 0,5 horas, 2 horas y 1,5 horas, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta oral de sacubitrilo se estima que es  $\geq 60\%$  y  $23\%$  en el caso de valsartán. El valsartán que contiene ENTRESTO® tiene mayor biodisponibilidad que el valsartán contenido en otras formulaciones de comprimidos comercializados.

Luego de administrar ENTRESTO® dos veces por día, los niveles estables de sacubitrilo, sacubitrilat y valsartán se alcanzaron a los 3 días. En el estado estacionario, sacubitrilo y valsartán no se acumularon en forma significativa, en cambio sacubitrilat se acumuló en alrededor de 1,6 veces. La administración de ENTRESTO® con alimentos no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas de sacubitrilo, sacubitrilat o valsartán. A pesar de que hay una disminución en la exposición a valsartán cuando se administra ENTRESTO® con alimentos, esta disminución no está acompañada de una reducción clínicamente significativa en el efecto terapéutico. Por lo tanto, se puede administrar ENTRESTO® con o sin alimentos.

### *Distribución*

ENTRESTO® tiene una gran capacidad para unirse a las proteínas plasmáticas (entre 94% y 97%). Sobre la base de la comparación del plasma y de las exposiciones del LCR, sacubitrilat cruza la barrera hematoencefálica en forma limitada (0,28%). ENTRESTO® tiene un volumen aparente de distribución que va desde los 75 a los 103 L.

### *Biotransformación/Metabolismo*

Sacubitrilo se convierte fácilmente en sacubitrilat por medio de esterasas. Sacubitrilat no se sigue metabolizando de manera significativa. Valsartán se metaboliza muy poco, ya que solamente cerca del 20% de la dosis se recupera en la forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilado en el plasma en concentraciones bajas (< 10%).

Dado que las isoformas de CYP450 desempeñan un papel mínimo en el metabolismo de sacubitrilo y valsartán, no se estima que la coadministración con fármacos que afecten a dichas isoformas repercuta en la farmacocinética.

### *Eliminación*

Luego de la administración oral, entre el 52% y 68% de sacubitrilo (principalmente como sacubitrilat) y ~13% de valsartán y sus metabolitos se excretan en la orina. Entre 37% y 48% de sacubitrilo (principalmente como sacubitrilat), y 86% de valsartán y sus metabolitos se excretan en las heces.

Sacubitrilo, sacubitrilat y valsartán se eliminan del plasma con una vida media de eliminación media ( $T_{1/2}$ ) de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas y 9,90 horas, respectivamente.

### *Linealidad/No Linealidad*

La farmacocinética de sacubitrilo, sacubitrilat y valsartán fue lineal sobre el rango testeado de dosis de ENTRESTO® de 24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán a 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán.

## **Poblaciones especiales**

### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

ENTRESTO® no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

### **Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores)**

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

## Raza/Étnia

La farmacocinética de ENTRESTO® (sacubitrilo, sacubitrilat y valsartán) es comparable en las distintas razas y grupos étnicos (caucásicos, negros, asiáticos, japoneses y otros).

## Influencia del género

La farmacocinética de ENTRESTO® (sacubitrilo, sacubitrilat y valsartán) es similar en hombres y mujeres.

## Disfunción renal

Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al sacubitrilat, pero no al valsartán. En pacientes con disfunción renal leve ( $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{FGe} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) y moderada ( $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{FGe} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), el ABC del sacubitrilat era hasta 2 veces 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 ABC del sacubitrilat era 2.7 veces mayor. En los pacientes con insuficiencia renal severa se recomienda una dosis de inicio de 50 mg dos veces al día. Se recomienda proceder con precaución cuando se administre ENTRESTO® a esta población, debido a la limitada información.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis, pero dado que sacubitrilat y valsartán tienen alta unión a proteínas plasmáticas y, es improbable que se eliminen eficazmente mediante diálisis.

## Disfunción hepática

Comparado con los pacientes 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 sacubitrilat 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 o moderada (Clasificación Child-Pugh A), incluidos los pacientes que padecen trastornos biliares obstructivos. Se recomienda una dosis de inicio de 50 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación Child-Pugh B). No se ha estudiado la administración de ENTRESTO® en pacientes con disfunción hepática severa, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

## Estudios clínicos

La dosificación en los estudios clínicos se basó en la cantidad total de ambos componentes de ENTRESTO®, es decir, 24/26 mg, 49/51 mg y 97/103 mg se refirieron como 50 mg, 100 mg y 200 mg, respectivamente.

### *PARADIGM-HF*

PARADIGM-HF fue un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico que comparó ENTRESTO® con enalapril en 8442 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática (clase II-IV de la NYHA) y disfunción sistólica (fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 40\%$ ), además de otro tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El objetivo primario del estudio fue el criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por Insuficiencia Cardíaca (IC).



Previo a la participación en el estudio, los pacientes estaban tratados con la terapia estándar de cuidado, la cual incluyó IECA/ARA II (>99%), beta bloqueantes (94%), antagonistas de mineralocorticoides (58%), y diuréticos (83%). La duración mediana del seguimiento fue de 27 meses y se trató a los pacientes por hasta 4,3 años.

Después de interrumpir el tratamiento existente con un IECA o ARA II, los pacientes ingresaron a períodos de prueba simple ciegos secuenciales durante los cuales recibieron enalapril 10 mg dos veces por día, seguido de ENTRESTO® 100 mg dos veces por día, que se incrementó a 200 mg dos veces por día. Los pacientes que completaron exitosamente los períodos de prueba secuenciales fueron aleatorizados para recibir ENTRESTO® 200 mg (N=4209) dos veces por día o enalapril 10 mg (N=4233) dos veces por día.

La edad media de la población en estudio fue de 64 años y 19% tenían 75 años de edad o más. En la aleatorización, el 70% de los pacientes era Clase II de la NYHA y el 25% era Clase III/IV de la NYHA.

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 de 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).

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 fue observado de manera temprana y se sostuvo durante toda la duración del estudio. La reducción de riesgo absoluto fue de 4,69%. El efecto del tratamiento reflejó una reducción estadísticamente significativa tanto en la muerte cardiovascular como en la hospitalización por insuficiencia cardíaca (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],  $p = 0,00004$  [94] en la prueba unilateral); (Ver Tabla 1 y Figura 1). La muerte súbita representó el 45% de las muertes cardiovasculares, seguidas de la falla de bombeo, que representó el 26%. Ambos eventos se vieron reducidos en los pacientes tratados con ENTRESTO® en un 20% y 21% respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con enalapril [(HR 0.80,  $p = 0.0082$ ); (HR 0.79,  $p = 0.0338$ )].

Esta reducción de riesgo se observó consistentemente en todos los subgrupos, incluidos: edad, sexo, raza, geografía, clase NYHA, fracción de eyección, función renal, antecedentes de diabetes o hipertensión, terapia previa de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

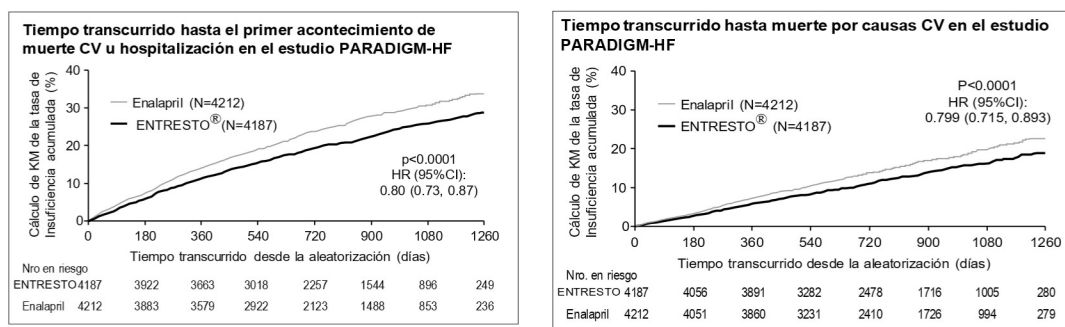
ENTRESTO® también redujo la mortalidad por cualquier causa de forma significativa, en un 16%, en comparación con el enalapril (RRR: 16%, HR: 0,84; IC del 95% [0,76; 0,93],  $p = 0,0005$  en la prueba unilateral) (Tabla 1). La reducción del riesgo absoluto fue del 2,84%.

**Tabla 1 - Efecto del Tratamiento para el Criterio de Valoración Primario combinado, sus Componentes y la Mortalidad por Cualquier Causa – PARADIGM-HF**

	ENTRESTO® N=4187# n (%)	Enalapril N=4212# n (%)	Cociente de Riesgo (HR) (IC del 95%)	Reducción del riesgo relativo	p-valor***
Variable principal (compuesta) de valoración: muerte por causas CV y hospitalización por IC*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73;0,87)	20%	0,0000002
<b>Componentes individuales de la variable principal (compuesta) de valoración</b>					
Muerte cardiovascular como primer evento**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20%	0,00004
Hospitalización por insuficiencia cardiaca como primer evento	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,00004
<b>Variable de valoración secundaria</b>					
Mortalidad por cualquier causa	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76;0,93)	16%	0,0005
<p>* 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 de p en la prueba unilateral.  # Población completa de análisis.</p>					

La curva de Kaplan-Meier que se presenta a continuación (izquierda) muestra el tiempo transcurrido hasta 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 para el Criterio de Valoración Primario Combinado y a su componente de muerte por causas CV – PARADIGM-HF**



En conjunto, se produjeron menos hospitalizaciones por todas las causas 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 llevada a cabo en el Cuestionario de la Miocardiopatía Kansas City (KCCQ), un cuestionario auto-administrado, ENTRESTO® demostró 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 de enalapril (14%), y la proporción de pacientes en los que la clase funcional de la NYHA empeoró era menor (el 10% y el 13%, respectivamente).

## PARAGON-HF

PARAGON-HF, es un estudio multicéntrico, aleatorizado con doble ciego donde se comparó ENTRESTO® vs valsartán en un total de 4796 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca sintomática con fracción de eyección preservada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 45\%$ ), y enfermedad cardíaca estructural (ya sea agrandamiento de la aurícula izquierda [LAE, por sus siglas en inglés] o hipertrofia del ventrículo izquierdo [LVH, por sus siglas en inglés]). Fueron excluidos durante la etapa de tamizaje pacientes con presión arterial sistólica  $< 110$  mmHg y pacientes con y pacientes con fracción de eyección  $< 40\%$  previa evaluada por ecocardiografía.

El objetivo principal del estudio PARAGON-HF fue la valoración combinada del total de hospitalizaciones (primera o recurrente) por Insuficiencia Cardíaca (IC) y muerte cardiovascular (CV).

Después de interrumpir el tratamiento existente con un IECA o ARA II, los pacientes ingresaron a períodos de prueba simple ciegos secuenciales durante los cuales recibieron valsartán 80 mg dos veces por día, seguido de ENTRESTO® 100 mg dos veces por día. Los pacientes con dosis previas menores de IECA o ARAII comenzaron los períodos de prueba recibiendo valsartán 40 mg dos veces al día durante 1-2 semanas. Los pacientes que completaron exitosamente los períodos de prueba secuenciales fueron aleatorizados para recibir ENTRESTO® 200 mg (N=2419) dos veces por día o valsartán 80 mg (N=2403) dos veces por día. La duración del seguimiento (mediana) fue de 35 meses y se trató a los pacientes hasta 4,7 años.

La edad media de la población en estudio fue de 73 años y 52% eran mujeres. En la aleatorización, el 77% de los pacientes fueron de Clase Funcional II de la NYHA, el 19% fueron de Clase Funcional III y el 0,4% fueron de Clase Funcional IV. La mediana de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de 57%. La causa subyacente de insuficiencia cardíaca fue de etiología isquémica en el 36% de los pacientes. Además, el 96% tenía antecedentes de hipertensión, el 23% de infarto de miocardio, el 46% tenía una eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, y el 43% tenía diabetes mellitus. La mayoría de los pacientes estaban bajo tratamiento con beta-bloqueantes (80%) y diuréticos (95%).

En el estudio PARAGON-HF, ENTRESTO® redujo la tasa combinada total de hospitalizaciones (primera o recurrente) por Insuficiencia Cardíaca (IC) y muerte cardiovascular (CV), basado en un análisis utilizando un modelo de tasas proporcionales, en un 13% comparado con valsartán (riesgo relativo [RR]; 0,87; IC del 95% [0,75; 1,01], p = 0,059). El efecto del tratamiento se debió principalmente a la reducción del 15% del total de hospitalizaciones por IC en los pacientes asignados al azar a ENTRESTO® (RR 0,85; IC del 95% [0,72, 1,00]).

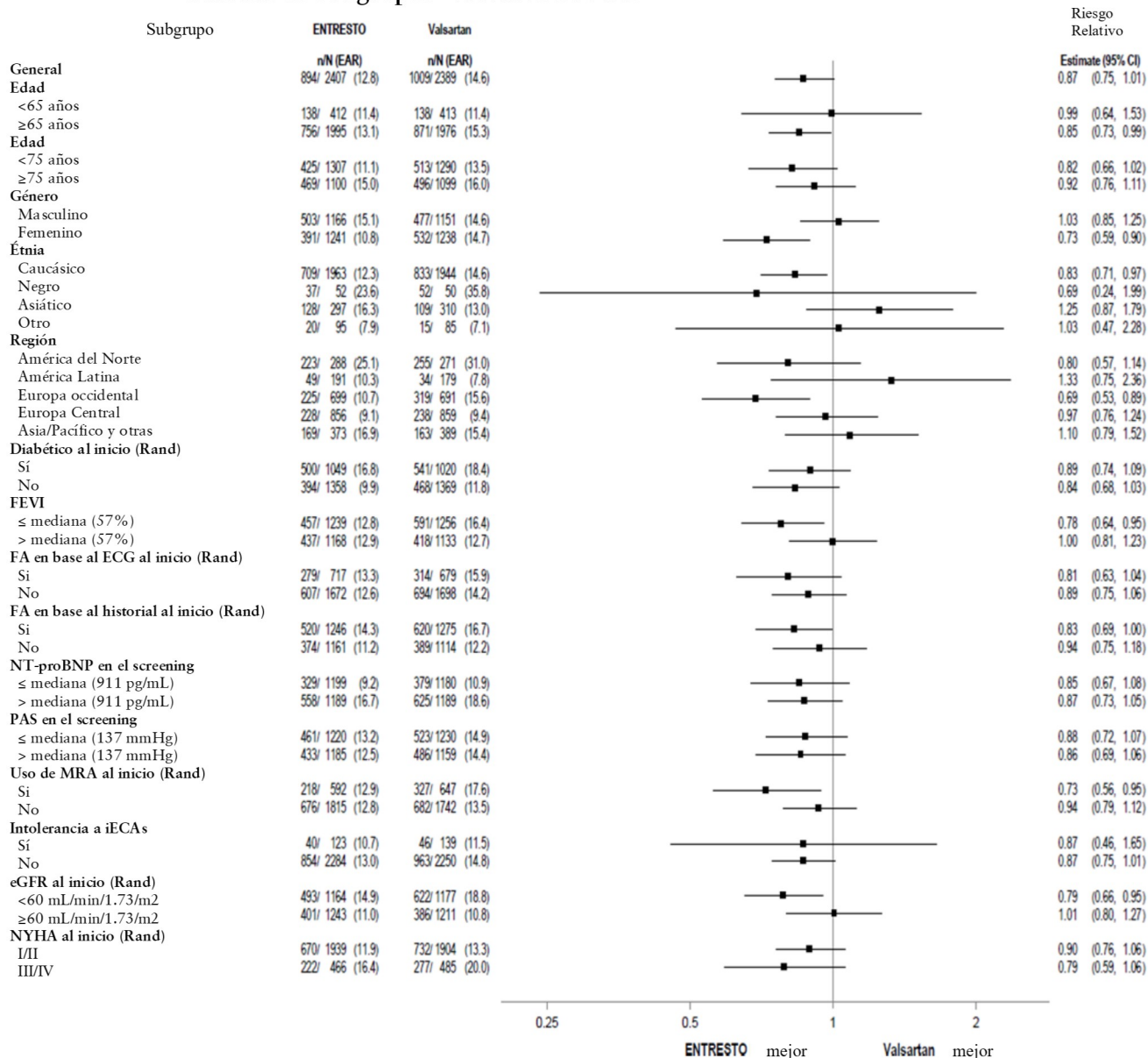
ENTRESTO® redujo en un 14% la tasa combinada de empeoramiento total de la insuficiencia cardíaca (hospitalizaciones por IC y visitas urgentes por IC) y muerte CV (RR 0,86; IC del 95% [0,75, 0,99]).



Se examinó una amplia gama de características demográficas, características basales de la enfermedad y medicación concomitante inicial para determinar su influencia en los resultados (figura 12-2).

Figura 2 - Punto final compuesto total de hospitalizaciones por IC y muerte CV

Análisis de subgrupos - PARAGON-HF



Nota: La figura anterior presenta efectos en varios subgrupos, siendo todas características basales. Los intervalos de confianza del 95% no tienen en cuenta el número de comparaciones realizadas y pueden no reflejar el efecto de un factor en particular después del ajuste para todos los demás factores.

En un análisis de la relación entre la FEVI y el resultado en PARADIGM-HF y PARAGON-HF, los pacientes con FEVI por debajo de lo normal (hasta aproximadamente 60%) tratados con ENTRESTO® experimentaron una mayor reducción del riesgo (Tabla 2 y Figuras 3 y 4). La FEVI es una medida variable que puede cambiar con el tiempo y el rango normal difiere según las características del paciente y el método de evaluación; los profesionales prescriptores deben usar el juicio clínico para decidir a quién tratar. En ambos estudios, el efecto del tratamiento con ENTRESTO® se demostró temprano y se mantuvo durante la duración de los ensayos (Figuras 1 y 4).

**Tabla 2 Efecto del tratamiento para puntos finales compuestos (primarios y ampliados) y para FEVI  $\leq$  60% - PARAGON-HF**

	<b>ENTRESTO® N = 1,688</b>		<b>Valsartan N = 1,683</b>		<b>Magnitud del efecto (95% IC)</b>
<b>Eficacia en puntos finales</b>	<b>n</b>	<b>Tasa de evento<sup>a</sup></b>	<b>n</b>	<b>Tasa de evento<sup>a</sup></b>	
Puntos finales combinado del total de hospitalizaciones (primera o recurrente) y muerte CV	619	12,7	761	15,9	RR = 0,79 (0,67, 0,94)
Puntos finales combinado del total de empeoramiento de IC <sup>b</sup> y muerte CV	653	13,3	798	16,7	RR = 0,80 (0,67, 0,94)
<b>Componentes individuales de del punto final combinado combinados</b>					
Total de hospitalizaciones por IC	469	9,6	594	12,4	RR = 0,76 (0,62, 0,92)
Muerte CV	150	3,1	167	3,5	HR = 0,88 (0,71, 1,10)
Total de empeoramientos de IC <sup>b</sup>	503	10,3	631	13,2	RR = 0,75 (0,62, 0,91)
<b>Puntos finales secundarios</b>	<b>n/N</b>	<b>Cambios desde el inicio (SE)</b>	<b>n/N</b>	<b>Cambios desde el inicio (SE)</b>	<b>Diferencia entre tratamientos (95% CI)</b>
Cambio en la puntuación del KCCQ Clinical Summary Score (CSS) a los 8 meses	1578/1677	-1,67 (0,42)	1571/1671	-2,71 (0,42)	LSM = 1,03 (-0,13, 2,20)
	<b>n/N</b>	<b>Tasa de evento</b>	<b>n/N</b>	<b>Tasa de evento</b>	<b>Diferencia entre tratamientos (95% CI)</b>
Cambio de clase funcional (NYHA) favorable a los 8 meses	1481/1625	N/A	1452/1618	N/A	OR = 1,42 (1,08, 1,88) <sup>c</sup>
Punto final compuesto renal <sup>d</sup>	22/1688	0,45	47/1683	0,99	HR = 0,45 (0,27, 0,75)
Muerte por todas las causas	256/1688	5,23	267/1683	5,57	HR = 0,94 (0,79, 1,11)

Abreviaturas: RR = riesgo relativo, HR = cociente de riesgo, OR = cociente de probabilidades, SE = error estándar

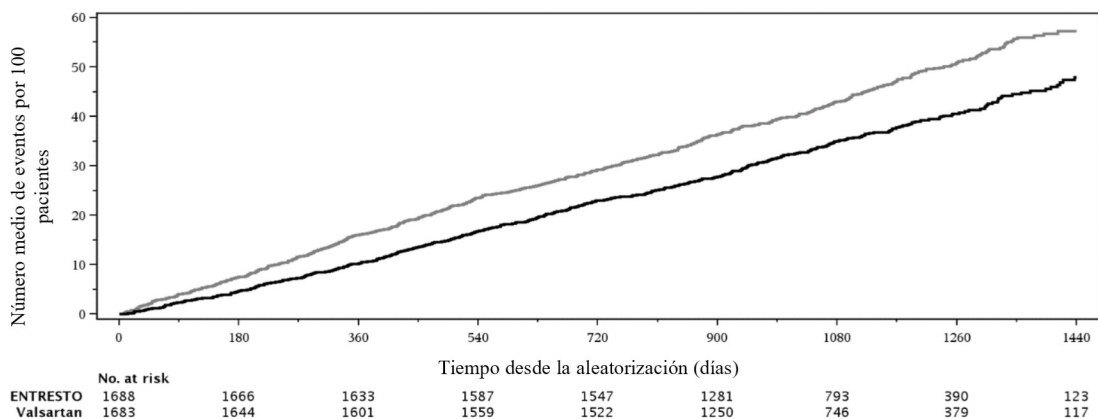
<sup>a</sup> Tasa de eventos por 100 pacientes-año

<sup>b</sup> La combinación de empeoramiento de la IC incluyó el total (primera y recurrente) de visitas urgentes por IC y hospitalizaciones por IC. Una visita urgente por IC se definió como una evaluación urgente y no planificada por un médico, p. ej. en un Departamento de Emergencias y requiriendo tratamiento intravenoso.

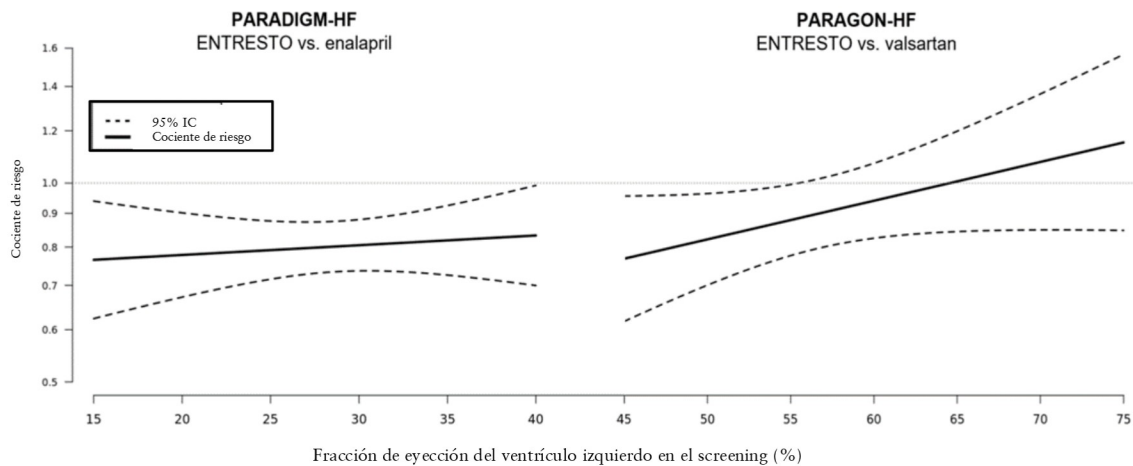
<sup>c</sup> El cociente de probabilidades para el cambio de clase de la NYHA representa el cociente de probabilidades común basada en el modelo de mejora y no empeoramiento, con OR > 1 que refleja cambios favorables en el grupo de ENTRESTO®.

<sup>d</sup> Definida como muerte renal, enfermedad renal en etapa terminal o disminución  $\geq$ 50% en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) en relación con el valor inicial.

**Figura 3** Número de eventos (media) a lo largo del tiempo para el punto final compuesto primario de total de hospitalizaciones por IC y muerte CV en pacientes con FEVI  $\leq 60\%$  - PARAGON-HF



**Figura 4** Efecto del tratamiento en el tiempo sobre el punto final compuesto primario hasta la primera hospitalización por IC o muerte CV ajustado por FEVI en PARADIGM-HF y PARAGON-HF



## TITRATION

TITRATION fue un estudio 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 (fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$ ) 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 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 de enalapril/día), 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 estudio aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 45\%$ , 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 de toxicidad preclínica

Los estudios de seguridad preclínicos conducidos con ENTRESTO® incluyeron la evaluación de la seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogénesis y toxicidad reproductiva y del desarrollo. ENTRESTO® no tuvo efectos adversos en sistemas de órganos vitales. La mayoría de los hallazgos en los estudios de toxicidad repetida fueron reversibles y atribuibles a la farmacología del bloqueo del receptor  $AT_1$ .

### *Carcinogénesis, mutagénesis y genotoxicidad*

Los estudios de carcinogénesis conducidos en ratones y ratas con sacubitrilo y valsartán no identificaron ningún potencial carcinogénico para ENTRESTO®. Las dosis de sacubitrilo estudiadas (dosis alta de 1200 y 400 mg/kg/días en ratones y ratas, respectivamente) fueron alrededor de 29 y 19 veces, respectivamente, la Máxima Dosis Recomendada para Humanos (MDRH) en base a  $mg/m^2$ . Las dosis de valsartán estudiadas (dosis alta de 160 y 200 mg/Kg/día en ratones y ratas, respectivamente) fueron alrededor de 4 y 10 veces, respectivamente, la MDRH dependiendo de los  $mg/m^2$ .

Los estudios de mutagenicidad y clastogenicidad conducidos con ENTRESTO®, sacubitrilo y valsartán no revelaron ningún efecto a nivel genético ni cromosómico.

### *Fertilidad, reproducción y desarrollo*

Ver sección “Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva”.

## Otros resultados preclínicos

Se evaluaron los efectos de ENTRESTO® sobre las concentraciones de beta-amiloide en el LCR y en el tejido cerebral en monos cynomolgus jóvenes (de 2 a 4 años) tratados con ENTRESTO® (24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán/Kg/día) durante 2 semanas. En este estudio, ENTRESTO® afectó la depuración de  $A\beta$  del LCR, aumentando los niveles de  $A\beta_{1-40}$ ,  $1-42$  y  $1-38$  en el LCR. No hubo ningún aumento correlativo en los niveles de  $A\beta$  en el cerebro. Los aumentos de  $A\beta_{1-40}$ ,  $1-42$  en el LCR no fueron observados en un estudios de 2

semanas en voluntarios sanos humanos (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES). Además, en el estudio de toxicología conducido en los monos cynomolgus tratados con ENTRESTO® con la dosis de 146 mg de sacubitrilo/154 mg de valsartán/Kg/día durante 39 semanas, no hubo acumulación de beta-amiloide en el cerebro.

## POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

La dosis objetivo de ENTRESTO® es 200 mg (97/103) mg dos veces por día.

La dosis inicial recomendada es ENTRESTO® 100 mg (49/51 mg) dos veces por día.

Se recomienda una dosis inicial de ENTRESTO® 50 mg (24/26 mg) dos veces por día para los pacientes que no están recibiendo actualmente ningún inhibidor de la ACE ni ningún bloqueante del receptor de angiotensina II (ARA II) y para los pacientes que recibieron dosis bajas de estos agentes previamente (ver “Estudios Clínicos”).

Duplicar la dosis de ENTRESTO® cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de ENTRESTO® 200 mg (97/103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.

Debido al potencial riesgo de angioedema cuando son utilizados de manera concomitante, si se cambia de un IECA a ENTRESTO®, se deberá dejar transcurrir un período de lavado de 36 horas entre la administración de los dos fármacos, (Ver Contraindicaciones)

ENTRESTO® no se debe co-administrar con un ARA debido a su actividad como bloqueante de los receptores de la angiotensina II (Ver: Advertencias y Precauciones e interacciones).

Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hiperkalemia, disfunción renal), se debe evaluar la posibilidad de ajustar la dosis de la medicación o de reducir transitoriamente la dosis de ENTRESTO®.

### Poblaciones especiales

#### Ajuste de las dosis por insuficiencia renal severa

Se recomienda una dosis inicial de ENTRESTO® 50 mg (24/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa ( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Se recomienda precaución cuando se usa ENTRESTO® en estos pacientes debido a la escasa información. (Ver: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES). Duplicar la dosis de ENTRESTO® cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de ENTRESTO® 200 mg (97/103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.

No se necesita realizar ningún ajuste de la dosis inicial por insuficiencia renal leve ( $FGe = 60-90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) a moderada ( $FGe = 30-60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ).

#### Ajuste de las Dosis por Insuficiencia Hepática

Se recomienda una dosis inicial de ENTRESTO® 50 mg (24/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B). Duplicar la dosis de ENTRESTO® cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de ENTRESTO® 200 mg (97/103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.

No se necesita realizar ningún ajuste de la dosis inicial por insuficiencia hepática leve.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación Child-Pugh C) dado que no se han llevado a cabo estudios en estos pacientes. (Ver: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

#### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

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

#### **Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)**

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

#### **Modo de Administración:**

Para administración oral. ENTRESTO® puede ser administrado con o sin alimentos. (Ver: Características farmacológicas/Propiedades).

### **CONTRAINDICACIONES**

ENTRESTO® está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Uso concomitante con IECAs. No administrar dentro de las 36 horas posteriores al cambio de o a un IECA (Ver Posología/Dosificación – Modo de administración; Precauciones - Interacciones Medicamentosas).
- En pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II (Ver Advertencias).
- Angioedema hereditario.
- Con el uso concomitante con aliskireno en pacientes con diabetes tipo 2 (Ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas).
- Embarazo (Ver: Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva).

### **ADVERTENCIAS**

#### **Hipotensión**

Se han reportado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con ENTRESTO® durante los estudios clínicos. Si se produce hipotensión, se deberá considerar el ajuste de la dosis de diuréticos, de los fármacos antihipertensivos concomitantes y el tratamiento de otras causas de la hipotensión (por ejemplo, hipovolemia). Si la hipotensión persiste a pesar de dichas medidas, se deberá reducir la dosis o interrumpir ENTRESTO® temporariamente. En general, no es necesario interrumpir el tratamiento de manera permanente.

La hipotensión sistemática es más probable que ocurra en aquellos pacientes con depleción de volumen (por ejemplo, en el caso de terapia con diuréticos, restricción dietaria de sal, diarrea o vómitos). Se deberá corregir la depleción del volumen o de sal antes de administrar ENTRESTO® o comenzar con una dosis menor.



### **Deterioro de la Función Renal**

Al igual que cualquier fármaco que actúa sobre el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), se pueden anticipar disminuciones en la función renal en individuos susceptibles tratados con ENTRESTO®. En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de disfunción renal clínicamente significativa era baja y las interrupciones 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 deberá monitorear de cerca la creatinina sérica, y reducir la dosis o interrumpir ENTRESTO® en pacientes que desarrollan una disminución en la función renal de relevancia clínica. Se debe proceder con precaución cuando se administre ENTRESTO® a pacientes con disfunción renal grave (Ver Posología y Modo de Administración, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

### **Hiperkalemia**

Al igual que cualquier fármaco que actúa sobre el SRAA, ENTRESTO® puede estar asociado con un mayor riesgo de hiperkalemia. En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de hiperkalemia clínicamente significativa era baja y determinó la interrupción 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 administren concomitantemente con ENTRESTO®. Si aparece una hiperkalemia 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 deberá monitorear el potasio sérico periódicamente y tratar adecuadamente, en especial en pacientes con factores de riesgo por hiperkalemia tales como insuficiencia renal severa, diabetes, hipoadosteronismo, o una dieta rica en potasio (Ver POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION).

### **Angioedema**

ENTRESTO® puede causar angioedema. Si se produce angioedema, se deberá interrumpir la administración de ENTRESTO® inmediatamente, se deberá proporcionar un tratamiento adecuado y se deberá monitorear al paciente hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas.

ENTRESTO® no debe ser administrado nuevamente. En los casos de angioedema confirmado en los cuales la inflamación se limitó a la cara y a los labios, en general, la condición se resolvió sin tratamiento, a pesar de que los antihistamínicos han sido útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado con el edema laríngeo puede ser mortal. Cuando existe compromiso de la lengua, de la glotis o de la laringe, que probablemente cause una obstrucción de las vías aéreas, se deberá administrar un tratamiento adecuado, por ejemplo, una solución de epinefrina/adrenalina en una proporción de 1:1000 (0,3 mL a 0,5 mL) por vía subcutánea y tomar las medidas necesarias para garantizar el mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas.

No se ha estudiado a los pacientes con historia previa de angioedema. Debido a que los pacientes con antecedentes de angioedema pueden presentar un mayor riesgo de experimentar angioedema con ENTRESTO®, se recomienda utilizarlo con precaución en estos pacientes. No se podrá utilizar ENTRESTO® en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II, o en pacientes con angioedema hereditario (Ver contraindicaciones).

ENTRESTO® ha sido asociado con una mayor tasa de incidencia de angioedema en pacientes de población negra que en otros pacientes.

### Pacientes con estenosis de la arteria renal

Al igual que todos los fármacos que afectan el SRAA, ENTRESTO® puede incrementar los niveles de urea en sangre y de la creatinina sérica en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral. En los pacientes con estenosis arterial renal, se deberá monitorear la función renal.

## PRECAUCIONES

### Interacciones Medicamentosas

#### Interacciones previstas que determinan una contraindicación

*Bloqueo Dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)*

**IECA:** El uso concomitante de ENTRESTO® con un IECA está contraindicado debido a que la concomitancia de la inhibición de la neprilisina (NEP) y la acción del IECA puede elevar el riesgo de producir angioedema (Ver contraindicaciones). No debe iniciarse el tratamiento con ENTRESTO® hasta 36 horas después de haber tomado 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® (Ver: Contraindicaciones, Posología/Dosificación -Modo de Administración e Interacciones).

**Aliskiren:** Se requiere precaución cuando se co-administre ENTRESTO® con inhibidores directos de la renina, tales como aliskiren. El uso concomitante de ENTRESTO® con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2 (Ver Contraindicaciones).

#### Interacciones previstas por las que no se recomienda la coadministración

Se deberá evitar el uso de ENTRESTO® con un ARA II debido a que ENTRESTO® contiene valsartán, un bloqueante del receptor de angiotensina II.

Se deberá evitar el uso de aliskireno en pacientes con insuficiencia renal (eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta

**Estatinas:** Datos obtenidos *in vitro* indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores 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 C<sub>máx</sub> de la atorvastatina y sus metabolitos, y el ABC es hasta 1,3 veces mayor.

Se debe proceder con precaución cuando se coadministran ENTRESTO® y una estatina.

No se observaron interacciones droga-droga clínicamente relevantes cuando se coadministraron simvastatina con ENTRESTO®.

**Sildenafil:** En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafil al tratamiento con ENTRESTO® en estado estacionario se asociaba con una reducción de la tensión arterial mayor que la observada con ENTRESTO® solo. Por consiguiente, se debe proceder con precaución cuando se comience 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

### *Diuréticos Ahorradores de Potasio*

Al igual que otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio puede producir incrementos en el potasio sérico y de creatinina. Si se coadministra ENTRESTO® con estos fármacos, se recomienda vigilar la concentración sérica de potasio. (Ver Advertencias).

### *Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs) incluyendo a los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa 2 (Inhibidores COX-2)*

En los pacientes que son adultos mayores, con depleción del volumen (incluso aquéllos en tratamiento con diuréticos), o con la función renal comprometida, el uso concomitante de AINEs, que incluyen los inhibidores COX-2, con ENTRESTO® puede resultar en el empeoramiento de la función renal. Se deberá monitorear la función renal en forma periódica cuando se inicie o modifique el tratamiento con ENTRESTO® en pacientes que estén utilizando AINEs de manera concomitante.

### *Litio*

No se ha investigado la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas entre ENTRESTO® y el litio. Se han informado incrementos reversibles en las concentraciones de litio sérico y toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas del receptor de angiotensina II. Se deberán monitorear los niveles de litio sérico durante el uso concomitante con ENTRESTO®. Si también se está administrando un diurético, puede haber aún mayor riesgo de toxicidad del litio.

### *Transportadores*

El metabolito farmacológicamente activo del sacubitrilo (LBQ657) y valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3 y OAT3; 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 LBQ657 o al valsartán, respectivamente. Se debe proceder con el cuidado adecuado cuando se comience o finalice un tratamiento concomitante con alguno de estos fármacos. (Ver: Características Farmacológicas/Propiedades)

## Interacciones no significativas

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas con la coadministración de ENTRESTO® y furosemida, digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, amlodipino, metformina, omeprazol, carvedilol, nitroglicerina por vía intravenosa o una asociación de levonorgestrel y etinilestradiol. No se prevé ninguna interacción con atenolol, indometacina, glibenclamida ni 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.

## **Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva**

### **Embarazo**

#### *Resumen de los Riesgos*

Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar ENTRESTO® durante el embarazo (Ver: Contraindicaciones). ENTRESTO® ejerce sus efectos a través del antagonismo de la vía de la angiotensina II. En consecuencia, no puede excluirse el riesgo del feto. Ha habido reportes de daño en el desarrollo fetal (por ejemplo, abortos espontáneos, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido), cuando mujeres embarazadas tomaron valsartán. Se debe aconsejar a las pacientes discontinuar el tratamiento con ENTRESTO® tan pronto como ocurra el embarazo e informar a su médico.

#### *Datos en Animales*

El tratamiento con ENTRESTO® durante la organogénesis produjo una mayor mortalidad embrionofetal en las ratas con dosis  $\geq 49$  mg de sacubitrilo/51 mg de valsartán/Kg/día ( $\leq 0,72$  veces la dosis recomendada para seres humanos [MDRH] sobre la base del área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco - tiempo [ABC]) y en los conejos con dosis  $\geq 5$  mg de sacubitrilo/5 mg de valsartán/Kg/día (2 veces y 0,03 veces la MDRH sobre la base de la ABC de valsartán y sacubitrilat, respectivamente). ENTRESTO® es teratogénico sobre la base de una baja incidencia de hidrocefalia fetal, asociada con dosis tóxicas maternas, que se observó en los conejos tratados con dosis de ENTRESTO® de  $\geq 5$  mg de sacubitrilo/5 mg de valsartán/Kg/día. Los efectos embriofetales adversos de ENTRESTO® se atribuyen a la actividad del antagonista del receptor de angiotensina.

Los estudios de desarrollo pre y posnatal en las ratas tratadas con dosis de sacubitrilo de hasta 750 mg/Kg/día (2,2 veces la MDRH sobre la base de la ABC) y con dosis de valsartán de hasta 600 mg/Kg/día (0,86 veces la MDRH sobre la base de la ABC) indican que el tratamiento con ENTRESTO® durante la organogénesis, gestación y lactancia puede afectar el desarrollo y supervivencia de las crías.

### **Lactancia**

#### *Resumen de los Riesgos*

No existe información alguna referida a la presencia de los componentes de ENTRESTO® en la leche humana, a los efectos sobre los lactantes amamantados ni a los efectos sobre la producción de leche. Sacubitrilo/valsartán está presente en la leche de las ratas. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes amamantados a partir de la exposición a sacubitrilo/valsartán, se deberá informar a las mujeres que amamantan que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con ENTRESTO®. 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.

## Mujeres y hombres en edad reproductiva

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre las consecuencias de la exposición a ENTRESTO® durante el embarazo y aconsejadas de utilizar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de ENTRESTO®.

## Infertilidad

No hay datos disponibles de los efectos de ENTRESTO® sobre la fertilidad humana.

ENTRESTO® no demostró ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas hasta la dosis de 73 mg de sacubitrilo/77 mg de valsartán/Kg/día ( $\leq 1,0$  vez y  $\leq 0,18$  veces la MDRH sobre la base de las ABC de valsartán y LBQ657, respectivamente).

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

**Un total de 6622 pacientes con insuficiencia cardíaca fueron tratados con ENTRESTO® en los estudios clínicos PARADIGM-HF (vs. Enalapril) y PARAGON-HF (vs. Valsartan). Del total de pacientes, 5085 estuvieron expuesto durante al menos 1 año.**

#### *PARADIGM-HF*

La seguridad de ENTRESTO® en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con FEVI  $\leq 40\%$  (fracción de eyección reducida) fue evaluada durante el estudio pivotal de fase III PARADIGM-HF, en donde se comparó pacientes tratados con ENTRESTO® 200mg dos veces al día (n=4203) o con enalapril 10 mg (n=4229). En el estudio PARADIGM-HF, los pacientes aleatorizados a la rama de tratamiento con ENTRESTO® recibieron el tratamiento por hasta 4,3 años, con una duración mediana de la exposición de 24 meses; 3271 pacientes fueron tratados durante más de un año. La interrupción del tratamiento debido a la aparición de un evento adverso durante el período doble ciego ocurrió en 450 (10,71%) de los pacientes tratados con ENTRESTO® y en 516 (12,20%) de los pacientes tratados con enalapril. Los eventos más comúnmente asociados a un ajuste de dosis o interrupción del tratamiento fueron hipotensión, hiperkalemia y deterioro de la función renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la incidencia general de reacciones adversas con ENTRESTO® fue comparable a enalapril. El patrón de reacciones adversas concuerda con la farmacología de ENTRESTO® y las afecciones 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  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las notificaciones aisladas. En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas en el estudio PARADIGM-HF; secuencia de seguridad

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

\* Secuencia de análisis de seguridad

### PARAGON-HF

La seguridad de ENTRESTO® en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI  $\geq 45\%$  (fracción de eyección preservada) fue evaluada en el estudio pivotal de fase III PARAGON-HF, el cual comparó pacientes que fueron tratados dos veces al día con ENTRESTO® 200 mg (n=2419) o con valsartan 160 mg (n=2402). El perfil de seguridad de ENTRESTO® fue consistente con el que presentaron los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida.

### Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y literatura (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas han derivado de la experiencia post-comercialización con ENTRESTO® a través de reportes de casos espontáneos y de casos de literatura. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar con certeza su frecuencia, la cual está categorizada como desconocida. Las reacciones adversas están listadas de acuerdo con el sistema de clasificación de órgano en MedDRA.

Tabla 3 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y literatura (frecuencia desconocida).



**Trastornos del Sistema Inmune**  
Hipersensibilidad (incluyendo rash, prurito y anafilaxis).

### **Información para Profesionales Médicos**

El producto ENTRESTO® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

### **SOBREDOSIFICACION**

Existen datos limitados disponibles referidos a la sobredosificación con ENTRESTO® en los sujetos humanos. En los voluntarios sanos, se estudiaron las dosis únicas de ENTRESTO® 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán, y las dosis múltiples de 437 mg de sacubitrilo/463 mg de valsartán (14 días), que fueron bien toleradas.

La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de ENTRESTO®. Se deberá proporcionar un tratamiento sintomático.

Es improbable que se pueda eliminar a ENTRESTO® mediante hemodiálisis debido a su gran capacidad para unirse a las proteínas.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad

**Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.**

### **PRESENTACION**

ENTRESTO® 50 mg : Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

ENTRESTO® 100 mg : Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

ENTRESTO® 200 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.827.

®Marca Registrada

Elaborado en:

-Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

-Novartis Farma S.p.A. - Torre Annunziata, Italia.

-Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte Ltd.- Singapur.

Acondicionado en: Novartis Farma S.p.A. –Torre Annunziata, Italia.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

**Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111**

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Este Medicamento es Libre de Gluten.



**CDS: 19-May-2021 NI HFpEF**

Tracking number: NA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-61631513 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.03 12:37:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.03 12:37:53 -03:00

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

## ENTRESTO®

## SACUBITRILO/VALSARTAN

## Comprimidos Recubiertos

## Venta bajo receta

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar ENTRESTO®

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos adversos lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto adverso no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

## Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de ENTRESTO® 50 mg contiene:

Sacubitrilo..... 24 mg

Valsartán..... 26 mg

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 91,449 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 25,000 mg, Crospovidona 18,000 mg; Estearato de magnesio 6,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,000 mg, Talco 2,000 mg.

*Cubierta:* Hipromelosa 5,712 mg; Dióxido de titanio 1,138 mg; Polietilenglicol 4000 0,572 mg; Talco 0,572 mg; Óxido de hierro rojo 0,003 mg; Óxido de hierro negro 0,003 mg.

Cada Comprimido Recubierto de ENTRESTO® 100 mg contiene:

Sacubitrilo..... 49 mg

Valsartán..... 51 mg

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 34,897 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 25,000 mg, Crospovidona 18,000 mg; Estearato de magnesio 6,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,000 mg, Talco 2,00 mg.

*Cubierta:* Hipromelosa 5,713 mg; Dióxido de titanio 1,106 mg; Polietilenglicol 4000 0,572 mg; Talco 0,572 mg; Óxido de hierro rojo 0,002 mg; Óxido de hierro amarillo 0,037 mg.

Cada Comprimido Recubierto de ENTRESTO® 200 mg contiene:

Sacubitrilo..... 97 mg

Valsartán..... 103 mg

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 69,794 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 50,000 mg; Crospovidona 36,000 mg; Estearato de magnesio 12,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,000 mg, Talco 4,000 mg .

*Cubierta:* Hipromelosa 8,568 mg; Dióxido de titanio 1,687 mg; Polietilenglicol 4000 0,858 mg; Talco 0,858 mg; Óxido de hierro rojo 0,024 mg; Óxido de hierro negro 0,005 mg.

### **En este prospecto**

¿Qué es ENTRESTO® y para qué se utiliza?

Antes y durante la toma ENTRESTO®

Forma de tomar ENTRESTO®

Posibles efectos adversos.

¿Cómo conservar ENTRESTO®?

Presentaciones

¿Qué es ENTRESTO® y para qué se utiliza?

¿*Qué es ENTRESTO®?*

ENTRESTO® es un inhibidor de la neprililina y del receptor de la angiotensina (fármacos conocidos como ARNI), que contiene sacubitrilo (un inhibidor de la neprililina) y valsartán (un bloqueante del receptor de angiotensina (ARAII)). Ambos colaboran en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

¿*Para qué se utiliza ENTRESTO®?*

ENTRESTO® está indicado en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los beneficios son más evidentes en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

La FEVI es una medida variable; por lo tanto, debe usarse un criterio clínico para decidir quién debe tratarse.

ENTRESTO® se administra en lugar de un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o de otro Bloqueante de Receptor de Angiotensina (ARA II).

Por Insuficiencia Cardíaca se entiende que el músculo cardíaco no puede bombear suficientemente fuerte como para proporcionarle al organismo toda la sangre que necesita. Los síntomas más frecuentes de la insuficiencia cardíaca son la dificultad para respirar y la hinchazón de los pies y las piernas debidas a la acumulación de líquido

¿*Cómo actúa ENTRESTO®?*

ENTRESTO® actúa bloqueando los efectos de la neprililina (por medio de sacubitrilo) y del receptor de la Angiotensina II (por medio de valsartán). Ello hace que los vasos sanguíneos se relajen y el organismo retenga menos agua, lo cual resulta beneficioso para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Si tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa ENTRESTO® o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte al médico o farmacéutico.

**Antes y durante la toma de ENTRESTO®**

Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente. Las instrucciones pueden diferir de la información general contenida en éste prospecto.

No tome ENTRESTO® si usted:

- Es alérgico a sacubitrilo o valsartán o a cualquiera de los componentes de ENTRESTO®. Si usted cree que puede ser alérgico, consulte con su médico.



- Si está tomando otros medicamentos para el tratamiento de su presión sanguínea alta o de la insuficiencia cardíaca conocidos como Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA). No debe comenzar a utilizar ENTRESTO® hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de este grupo de medicamentos. (Ver: Uso de otros medicamentos).
- Tuvo una reacción alérgica que incluya inflamación de la cara, labios, lengua, garganta o dificultad para respirar (angioedema) mientras tomaba un tipo de medicamento llamado Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o bloqueante del receptor de la Angiotensina II (ARA II).
- Si usted padece un trastorno hereditario llamado “angioedema hereditario”, que lo hace propenso a angioedema.
- Tiene diabetes tipo II (alto nivel de azúcar en la sangre) y toma algún medicamento que contiene aliskireno para reducir la presión sanguínea (Ver: Uso de otros medicamentos).
- Si usted está embarazada.

Si usted padece alguna de estas situaciones, no tome ENTRESTO® y avise a su médico.

### Advertencias y precauciones

**Si usted padece alguna de las siguientes situaciones, informe a su médico o farmacéutico o profesional de la salud antes de tomar ENTRESTO®:**

- Tiene problemas renales severos
- Tiene problemas hepáticos severos
- Si usted tuvo una reacción llamada angioedema (inflamación de la cara, labios, lengua, y/o garganta, dificultad para respirar).
- Si usted experimenta inflamación de la lengua, y/o garganta y dificultad para respirar **deje de tomar ENTRESTO® y contacte a su médico inmediatamente.**
- Si usted está tomando un medicamento para reducir la presión sanguínea o insuficiencia cardíaca conocido como Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o bloqueante del receptor de la Angiotensina II (ARA II) o aliskireno.
- Si usted tiene baja presión sanguínea o está tomando otro medicamento que reduce la presión sanguínea (por ejemplo, diuréticos) o si usted padece vómitos o diarrea.
- Si usted está tomando cualquier medicamento que incremente la cantidad de potasio en su sangre (es decir, hiperkalemia). Estos medicamentos comprenden los suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina. Es necesario que su médico verifique el contenido de potasio en su sangre a intervalos regulares durante el tratamiento con ENTRESTO®.
- Su arteria renal se ha estrechado.

### Niños y adolescentes (menores de 18 años)

ENTRESTO® no debe utilizarse en niños ni en adolescentes (menores de 18 años).

### Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Si usted tiene 65 años o es mayor de esa edad puede utilizar ENTRESTO® a la misma dosis que otros adultos.

**Uso de otros medicamentos (interacciones con otros medicamentos, incluyendo vacunas o medicamentos de origen biológico)**



**Antes de tomar ENTRESTO®**, si usted está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, **comuníquese al médico, al farmacéutico o al profesional de la salud que lo atiende**, pues podrían interactuar con ENTRESTO®.

Tales medicamentos pueden ser, por ejemplo:

- **Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA):** No tome ENTRESTO® con un IECA. Si usted ha estado tomando un IECA, espere 36 horas después de haber tomado la última dosis de ese inhibidor antes de comenzar a tomar ENTRESTO®. Si deja de tomar ENTRESTO® espere 36 horas después de haber tomado la última dosis de ENTRESTO® antes de comenzar a tomar un IECA.
- **Otros medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o para disminuir la presión sanguínea, como los IECA, ARA II o aliskireno.**
- **Fármacos empleados para reducir las concentraciones altas de colesterol conocidos como «estatinas» (por ejemplo, atorvastatina).**
  - Sildenafil, un fármaco utilizado para el tratamiento de la disfunción eréctil o la hipertensión pulmonar.
- **Medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en la sangre, entre los que se encuentran los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal común (de mesa) que contienen potasio, y la heparina.** El médico puede supervisar regularmente la cantidad de potasio que usted tiene en la sangre.
- **Algunos tipos de analgésicos llamados Antinflamatorios No Esteroideos (AINEs) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de Cox-2).** Si toma uno de estos medicamentos, es posible que el médico necesite supervisar el funcionamiento de sus riñones al inicio del tratamiento o al modificarlo.
- **Litio, un medicamento empleado para el tratamiento de algunos tipos de depresión.**
- **Algunos antibióticos (grupo de rifamicina), un medicamento que protege frente al rechazo del trasplante (ciclosporina) o un antiretroviral que se usa para el tratamiento de la infección por el VIH o SIDA (ritonavir).** Estos fármacos pueden aumentar el efecto de valsartán.

Si usted no está seguro si su medicamento forma parte de la lista anterior, consulte al médico o farmacéutico.

### **Uso de ENTRESTO® con alimentos**

ENTRESTO® puede tomarse con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

Usted no debe tomar ENTRESTO® si está embarazada. Usted debe detener la administración de ENTRESTO® lo antes posible si se embaraza durante el tratamiento e informe a su médico.

La lactancia no está recomendada durante el tratamiento con ENTRESTO®. Informe a su médico si está en periodo de lactancia.

### **Mujeres en edad fértil y pacientes hombres**

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar anticonceptivos mientras toman ENTRESTO® y por una semana después de la última dosis. Usted debe hablar con su médico acerca de las opciones de tratamiento si Usted está planeando estar embarazada.

### **Forma de tomar ENTRESTO®**

Tome ENTRESTO® exactamente como su médico le indique tomarlo. Si no está seguro, pregunte al médico, farmacéutico o profesional de la salud que lo atiende.

No exceda la dosis recomendada prescripta por su médico.

Los comprimidos de ENTRESTO® son para administración oral.

### **Cantidad de ENTRESTO® que hay que tomar**

La dosis de mantenimiento usual es de 200 mg dos veces al día (un comprimido a la mañana y otro a la tarde).

Usted comenzará generalmente tomando 50 o 100 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y otro por la tarde).

Su médico decidirá su dosis inicial exacta basado en los medicamentos que Usted ha recibido previamente. Su médico luego ajustará la dosis dependiendo de cómo Usted responda al tratamiento hasta encontrar la dosis que mejor se ajusta a Usted.

Si Usted estaba previamente tomando inhibidores IECA, no tome ENTRESTO® hasta 36 horas después de su última dosis de inhibidor IECA. Si Usted está tomando actualmente ARAs por favor no continúe tomando.

### **¿Cuándo tomar ENTRESTO®?**

Tomar ENTRESTO® siempre a la misma hora le ayudará a recordar que tiene que tomar el medicamento.

### **¿Cómo tomar ENTRESTO®?**

Los comprimidos de ENTRESTO® se deben ingerir por la boca.

Los comprimidos recubiertos no se pueden partir ni dividir en partes.

### **¿Durante cuánto tiempo hay que tomar ENTRESTO®?**

Siga tomando ENTRESTO® todos los días mientras el médico se lo indique.

Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con ENTRESTO®, hable con el médico, el farmacéutico o el profesional de la salud.

### **Si usted toma más ENTRESTO® de lo debido**

Si ha tomado muchos comprimidos por accidente, comuníquese al médico.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777*

### **Si usted se olvida de tomar ENTRESTO®**

Si se ha olvidado de tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde y luego tome el siguiente comprimido en el momento en el que debería hacerlo. Si casi es el momento de la siguiente dosis, no tome la dosis que ha olvidado y continúe de la forma acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar el comprimido que ha olvidado.

## Si usted deja de tomar ENTRESTO®

Dejar de tomar ENTRESTO® puede hacer que su enfermedad empeore. No deje de tomar el medicamento a menos que se lo diga el médico.

Si suspende el tratamiento con ENTRESTO® y le recetan un IECA, no comience a tomar el IECA hasta 36 horas después de la última dosis de ENTRESTO®.

## Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, ENTRESTO® puede causar efectos adversos serios, aunque no todos los pacientes los padecen.

### Algunos efectos adversos pueden ser graves.

Busque ayuda médica de emergencia en forma inmediata y deje de tomar ENTRESTO® si tiene los siguientes síntomas, los cuales pueden ser signos de una reacción alérgica grave llamada angioedema:

- Inflamación de la cara, labios, lengua y garganta
- Dificultad para tragar.
- Urticaria y dificultad para respirar

Si usted experimenta algún evento adverso serio, deje de tomar este medicamento y dígame a su médico de inmediato.

### Algunos efectos adversos son muy frecuentes

*(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Presión arterial baja (hipotensión).
- Problemas renales (signos de insuficiencia renal).
- Cantidad elevada de potasio en su sangre.

### Algunos efectos adversos son frecuentes

*(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Tos
- Mareo
- Trastorno grave de los riñones (insuficiencia renal grave)
- Concentración baja de potasio en la sangre (en un análisis de sangre)
- Diarrea
- Cansancio (fatiga)
- Dolor de cabeza
- Pérdida repentina del conocimiento
- Ganas de devolver (náuseas)
- Debilidad
- Disminución de la presión sanguínea al ponerse de pie después de estar acostado o sentado.
- Sensación de mareo.

### Algunos efectos adversos son poco frecuentes

*(pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas)*



- Mareos al ponerse de pie después de estar sentado (o al revés);
- Hinchazón de la cara y de la garganta (angioedema).

**Desconocidos:** *su frecuencia no puede ser estimada de la información disponible*

- Dificultad para respirar o tragar, erupción, picazón, urticaria, mareos (signos de hipersensibilidad, reacción anafiláctica).

Si observa cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe al médico o al farmacéutico.

Estos no son todos los efectos adversos posibles de ENTRESTO®. Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos adversos.

**¿Cómo conservar ENTRESTO®?**

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

### **Presentaciones**

ENTRESTO® 50 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

ENTRESTO® 100 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

ENTRESTO® 200 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**Ante cualquier inconveniente con el producto  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°: 57.827  
Marca Registrada®

Elaborado en:

-Novartis Pharma Stein AG.- Stein, Suiza.

-Novartis Farma S.p.A. - Torre Annunziata, Italia.

-Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte Ltd.- Singapur.

Acondicionado en: Novartis Farma S.p.A. –Torre Annunziata , Italia.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

**Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111**

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**



BPL: 19-May-2021 NI HFpEF  
Tracking number: NA



IMIRTZIAN Sergio  
CUIL 20176058030

30



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-61631513 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.03 12:37:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.03 12:37:10 -03:00