



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12532-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-012160-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012160-17-2 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 proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AMBAL / SACUBITRILO - VALSARTAN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMBAL 50 mg: SACUBITRILO 24 mg – VALSARTAN 26 mg; AMBAL 100 mg: SACUBITRILO 49 mg – VALSARTAN 51 mg; AMBAL 200 mg: SACUBITRILO 97 mg – VALSARTAN 103 mg; aprobada por Certificado N° 58.065.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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 AMBAL / SACUBITRILO - VALSARTAN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMBAL 50 mg: SACUBITRILO 24 mg – VALSARTAN 26 mg; AMBAL 100 mg: SACUBITRILO 49 mg – VALSARTAN 51 mg; AMBAL 200 mg: SACUBITRILO 97 mg – VALSARTAN 103 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2017-23916194-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 50 mg); IF-2017-23916027-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 100 mg); IF-2017-23915933-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 200 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-23916302-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-23916484-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.065, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012160-17-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.11 09:33:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO

AMBAL 50 mg

SACUBITRILLO/VALSARTAN

24/26 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de Ambal 50 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.

Posología

Según prescripción médica.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°58.065

Contenido: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

- Novartis Pharma Stein A.G –Stein, Suiza.
- Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte.Ltd, Singapur, Singapur.
- Novartis Farma S.P.A. –Torre Annunziata (NA), Italia.

Acondicionado en: Novartis Farma S.P.A. –Torre Annunziata (NA), Italia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos solo se diferencian en su contenido.

Novartis Argentina S.A.
IF-2017-23916194-DA-BN-DE-PM-ANMAT
Dr. Lucio Jeroncic
MN 14840
Director Técnico
Aprobado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23916194-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Octubre de 2017

Referencia: rótulo 50 mg 12160-17-2 certif 58065

El documento fue importado por el sistema GED³ con un total de 1 pagina/s.

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO

AMBAL 100 mg
SACUBITRILLO/VALSARTAN
49/51 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de Ambal 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.

Posología

Según prescripción médica

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°58.065

Contenido: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

- Novartis Pharma Stein A.G –Stein, Suiza.
- Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte.Ltd., Singapur, Singapur.
- Novartis Farma S.P.A. –Torre Annunziata (NA), Italia.

Acondicionado en: Novartis Farma S.P.A. –Torre Annunziata (NA), Italia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos solo se diferencian en su contenido.

Novartis Argentina S.A.
IF-2017-23910007-ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farma Lucio Jeronic
Director Técnico: MN 14840
Aprobado
Novartis Argentina S.A.
ANMAT
MN 14840
Director Técnico
página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23916027-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Octubre de 2017

Referencia: rótulo 100 mg 12160-17-2 certif 58065

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO

AMBAL 200 mg
SACUBITRILO/VALSARTAN
97/103 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de Ambal 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.

Posología

Según prescripción médica

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°58.065

Contenido: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

- Novartis Pharma Stein A.G –Stein, Suiza.
- Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte.Ltd, Singapur, Singapur.
- Novartis Farma S.P.A. –Torre Annunziata (NA), Italia.

Acondicionado en: Novartis Farma S.P.A. +Torre Annunziata (NA), Italia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos solo se diferencian en su contenido.

Novartis Argentina S.A. IF-2017-23915933-APNS-DE DERM#ANMAT

Farm. Lucio Jeronic Dr. Lucio Jeronic
Director Técnico - MN 14840 MN 14840
Apoderado Director Técnico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

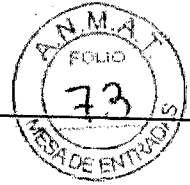
Número: IF-2017-23915933-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Octubre de 2017

Referencia: rótulo 200 mg 12160-17-2 certif 58065

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



AMBAL
50 mg, 100 mg & 200 mg
SACUBITRILLO/VALSARTAN
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de AMBAL 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 AMBAL 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 AMBAL 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.

ORIGINAL



ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

AMBAL está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (Clase II-IV de la New York Heart Association (NYHA)), y fracción de eyección reducida.

AMBAL se administra generalmente en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca, en lugar de un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o de otro Bloqueante de Receptor de Angiotensina (ARA II).

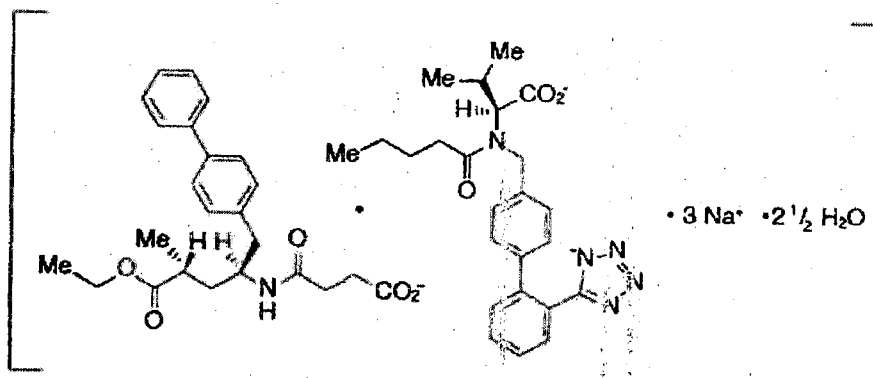
CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Descripción

AMBAL (Sacubitrilo y Valsartán) es una combinación de un inhibidor de la neprilisina y un bloqueante del receptor de angiotensina I.

AMBAL 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:



ORIGINAL



Mecanismo de Acción

AMBAL contiene un inhibidor de la neprilisina, sacubitrilo, y un bloqueante del receptor de angiotensina II, valsartán. AMBAL inhibe la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) por medio de LBQ657, el metabolito activo del profármaco sacubitrilo, y bloquea el receptor tipo 1 (AT₁) de la angiotensina II por medio de valsartán. Los efectos cardiovasculares y renales de AMBAL en los pacientes con insuficiencia cardiaca se atribuyen a los niveles elevados de péptidos que son degradados por la neprilisina, tales como los Péptidos Natriuréticos (PN), por LBQ657, 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 AT₁ y también inhibe la liberación de la aldosterona que depende de la angiotensina II.

Propiedades Farmacodinámicas

Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de AMBAL luego de administrar dosis únicas y múltiples en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardiaca, y resultaron consistentes con la inhibición simultánea de la neprilisina y el bloqueo del sistema renina-angiotensina. En un estudio controlado con valsartán de 7 días de duración conducido en pacientes con Fracción de Eyección Reducida (HFrEF), la administración de AMBAL 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, AMBAL 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. AMBAL también bloqueó el receptor AT₁ evidenciado por la mayor actividad de la renina plasmática y de las concentraciones de renina plasmática. En el estudio PARADIGM-HF, AMBAL redujo el NT-proBNP plasmático (que no es un sustrato de la neprilisina) e incrementó el BNP plasmático (un sustrato de la neprilisina) y el cGMP urinario en comparación con enalapril. Por consiguiente, el NT-proBNP (a diferencia del BNP) es un biomarcador adecuado para el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con AMBAL.

Prolongación QT: En un estudio clínico minucioso de QTc conducido en sujetos masculinos sanos, las dosis únicas de AMBAL 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán y 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán no tuvieron efecto alguno sobre la repolarización cardiaca.



Beta-amiloide: 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 AMBAL 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 $A\beta_{1-38}$ en comparación con placebo. No se observaron cambios en las concentraciones de LCR $A\beta_{1-40}$ ni de LCR $A\beta_{1-42}$. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo (Ver datos de toxicidad preclínica).

Presión Arterial: El agregado de una dosis única de 50 mg de sildenafil a AMBAL en estado estable (194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán una vez por día durante 5 días) en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción adicional en la presión arterial ($\sim 5/4$ mmHg, presión arterial sistólica/diastólica) en comparación con la administración de AMBAL solo. La co-administración de AMBAL no alteró de manera significativa el efecto sobre la presión arterial de la nitroglicerina intravenosa.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración oral, AMBAL se disocia en sacubitrilo y valsartán. Sacubitrilo se sigue metabolizando hasta convertirse en LBQ657. Las concentraciones plasmáticas pico de sacubitrilo, LBQ657 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 AMBAL tiene mayor biodisponibilidad que el valsartán contenido en otras formulaciones de comprimidos comercializados. El contenido de 26 mg, 51 mg y 103 mg de valsartán en AMBAL es equivalente a 40 mg, 80 mg y 160 mg de valsartán en otras formulaciones de comprimidos comercializados, respectivamente.

Luego de administrar AMBAL dos veces por día, los niveles estables de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzaron a los 3 días. En el estado estacionario, sacubitrilo y valsartán no se acumularon en forma significativa, en cambio LBQ657 se acumuló en alrededor de 1,6 veces. La administración de AMBAL con alimentos no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas de sacubitrilo, LBQ657 o valsartán. A pesar de que hay una disminución en la exposición a valsartán cuando se administra AMBAL con alimentos, esta disminución no está acompañada de una reducción clínicamente significativa en el efecto terapéutico. Por lo tanto, se puede administrar AMBAL con o sin alimentos.

Distribución

Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán tienen 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, LBQ657 cruza la barrera hematoencefálica en forma limitada (0,28%). Los volúmenes aparentes promedio de distribución de valsartán y sacubitrilo son 75 y 103 L, respectivamente.

ORIGINAL



Metabolismo

Sacubitrilo se convierte fácilmente en LBQ657 por medio de esterasas. LBQ657 no se sigue metabolizando de manera significativa. Valsartán se metaboliza muy poco. 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 LBQ657) y ~13% de valsartán y sus metabolitos se excretan en la orina. Entre 37% y 48% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657), y 86% de valsartán y sus metabolitos se excretan en las heces. Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se eliminan del plasma con una vida media de eliminación media ($T_{1/2}$) de aproximadamente 1,4 horas, 11,5 horas y 9,9 horas, respectivamente.

Linealidad/No Linealidad

La farmacocinética de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán fue lineal sobre el rango de dosis de AMBAL de 24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán a 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En los sujetos de edad avanzada, la exposición al LBQ657 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.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

AMBAL no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Disfunción renal

Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al LBQ657, 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 LBQ657 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 LBQ657 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.

ORIGINAL



Se recomienda proceder con precaución cuando se administre AMBAL a esta población, debido a la limitada información.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis, pero dado que LBQ657 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 LBQ657 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 AMBAL 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 AMBAL en pacientes con disfunción hepática severa, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Grupos étnicos

La farmacocinética de AMBAL (sacubitrilo, LBQ657 y valsartán) es comparable en las distintas razas y grupos étnicos (caucásicos, negros, asiáticos, japoneses y otros).

Influencia del género

La farmacocinética de AMBAL (sacubitrilo, LBQ657 y valsartán) es similar en hombres y mujeres.

Interacciones Medicamentosas

Efecto de los fármacos co-administrados sobre AMBAL

Dado que el metabolismo de sacubitrilo y valsartán mediado por la enzima CYP450 es mínimo, no se espera que la co-administración con fármacos que afectan las enzimas CYP450 afecte la farmacocinética de AMBAL. Los estudios dedicados a la interacción medicamentosa demostraron que la co-administración de furosemida, warfarina, digoxina, carvedilol, combinación de levonorgestrel/etinilestradiol, amlodipina, omeprazol, hidroclorotiazida, metformina, atorvastatina y sildenafil no alteró la exposición sistémica a sacubitrilo, LBQ657 ni a valsartán. (Ver: Precauciones).

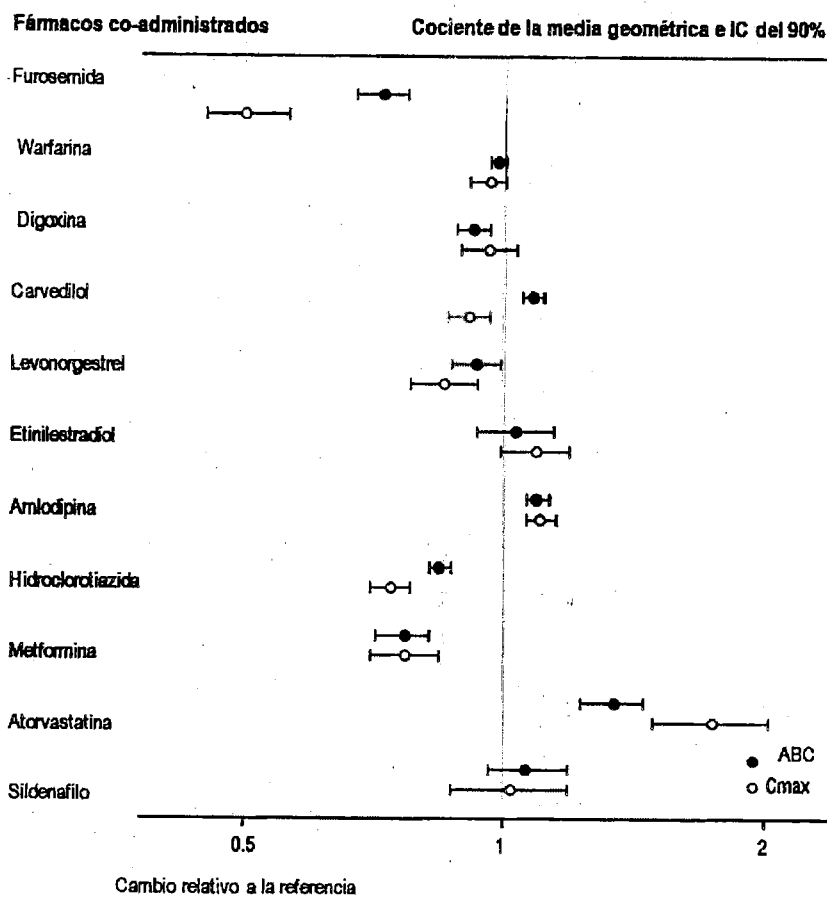
Efecto de AMBAL sobre los fármacos co-administrados:

Los datos *in vitro* indican que sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. (Ver: Precauciones). Los efectos de AMBAL sobre la farmacocinética de fármacos co-administrados se resumen en la Figura 1.

ORIGINAL



Figura 1 - Efecto de AMBAL sobre la Farmacocinética de los Fármacos Co-administrados



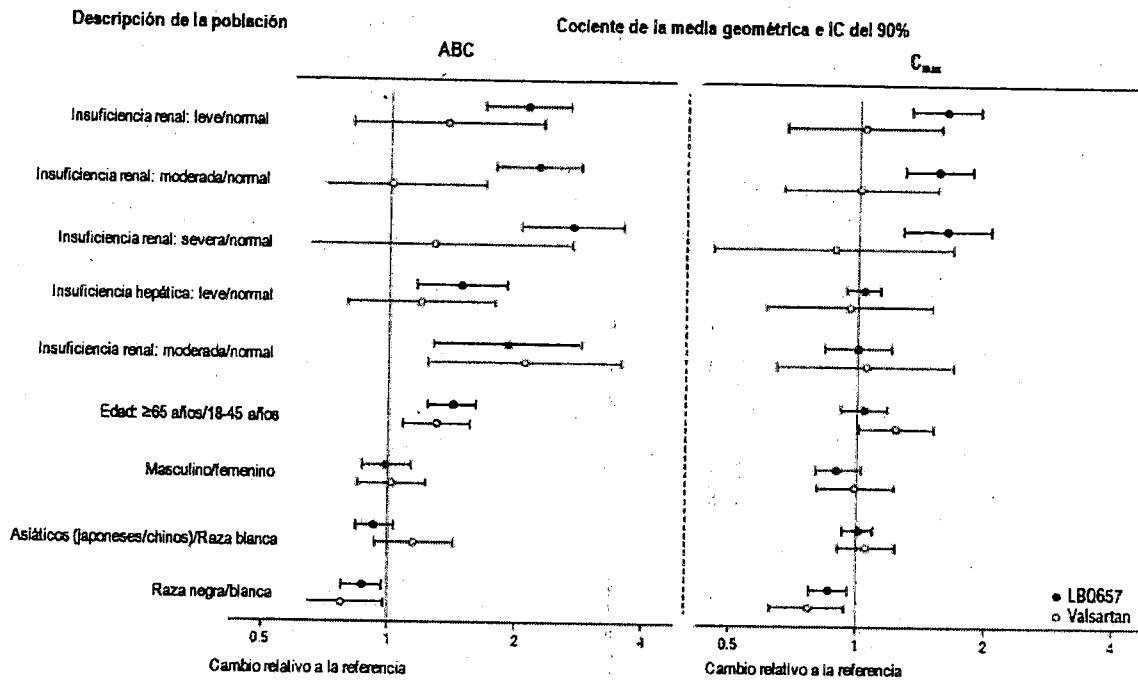
Poblaciones Específicas

El efecto de las poblaciones específicas sobre la farmacocinética de LBQ657 y valsartán se muestra en la Figura 2.

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jerónimo
MN 14840
Farmacéutico Jerónimo
Director Técnico - MN 14840
Apoderado

ORIGINAL

Figura 2 - Farmacocinética de AMBAL en poblaciones específicas



Nota: Se utilizó la Clasificación de Child-Pugh para la insuficiencia hepática. ABC: Área Bajo la Curva

Estudios clínicos

La dosificación en los estudios clínicos se basó en la cantidad total de ambos componentes de AMBAL, 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 AMBAL con enalapril en 8442 pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica sintomática (clase II-IV de la NYHA) y disfunción sistólica (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$). Los pacientes debían haber recibido un IECA o ARA II durante al menos cuatro semanas y dosis máximas toleradas de beta-bloqueantes. Se excluyeron los pacientes con presión arterial sistólica de < 100 mmHg en la selección.

ORIGINAL



El objetivo primario del estudio PARADIGM-HF fue determinar si AMBAL, una combinación de sacubitrilo y un inhibidor del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) (valsartán), fue superior al inhibidor del SRAA (enalapril) administrado sólo al reducir el riesgo del criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por Insuficiencia Cardíaca (IC).

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 AMBAL 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 AMBAL 200 mg (N=4209) dos veces por día o enalapril 10 mg (N=4233) dos veces por día. El criterio de valoración primario fue el primer evento en la combinación de muerte CV u hospitalización por IC. La duración mediana del seguimiento fue de 27 meses y se trató a los pacientes por hasta 4,3 años.

La población estaba compuesta por un 66% de pacientes caucásicos, un 18 % de pacientes asiáticos y un 5% de pacientes de población negra. La edad media era de 64 años y el 78% eran hombres. En la aleatorización, el 70% de los pacientes era Clase II de la NYHA, 24% era Clase III de la NYHA y 0,7% era Clase IV de la NYHA. La fracción media de eyección ventricular izquierda fue de 29%. La causa subyacente de la insuficiencia cardíaca fue la enfermedad coronaria en el 60% de los pacientes, el 71% tenía antecedentes de hipertensión, el 43% tenía antecedentes de infarto de miocardio, el 37% tenía una tasa de filtrado glomerular (eGFR) < 60 mL/min/1,73m², y el 35% tenía diabetes mellitus. La mayoría de los pacientes estaban tomando beta-bloqueantes (94%), antagonistas mineralocorticoides (58%) y diuréticos (82%). Pocos pacientes tenían un desfibrilador cardioversor implantado o un desfibrilador para el tratamiento de resincronización cardíaca (15%).

Al final del estudio, el 76% de los pacientes del grupo de AMBAL 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).

El estudio PARADIGM-HF demostró que AMBAL, una combinación de sacubitrilo y un inhibidor del SRAA (valsartán), fue superior al inhibidor del SRAA (enalapril), al reducir el riesgo del criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC), sobre la base del análisis del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (cociente de riesgo [HR]: 0,80, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,73; 0,87, $p < 0,0001$). El efecto del tratamiento reflejó una reducción tanto en la muerte cardiovascular como en la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Ver Tabla 1 y Figura 3. La muerte súbita representó el 45% de las muertes cardiovasculares, seguidas de la falla de bombeo, que representó el 26%.

AMBAL también mejoró la supervivencia global (HR 0,84; IC del 95% [0,76; 0,93], $p = 0,0009$) (Tabla 1). Este hallazgo fue determinado en su totalidad por una menor incidencia de la mortalidad cardiovascular con AMBAL.

9

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Farm. Lucio Jeroncio
Director Técnico - MN 14840
ApoDERADO

IP-2017-23916302-APN-DEPMAT/ANMAT

ORIGINAL

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

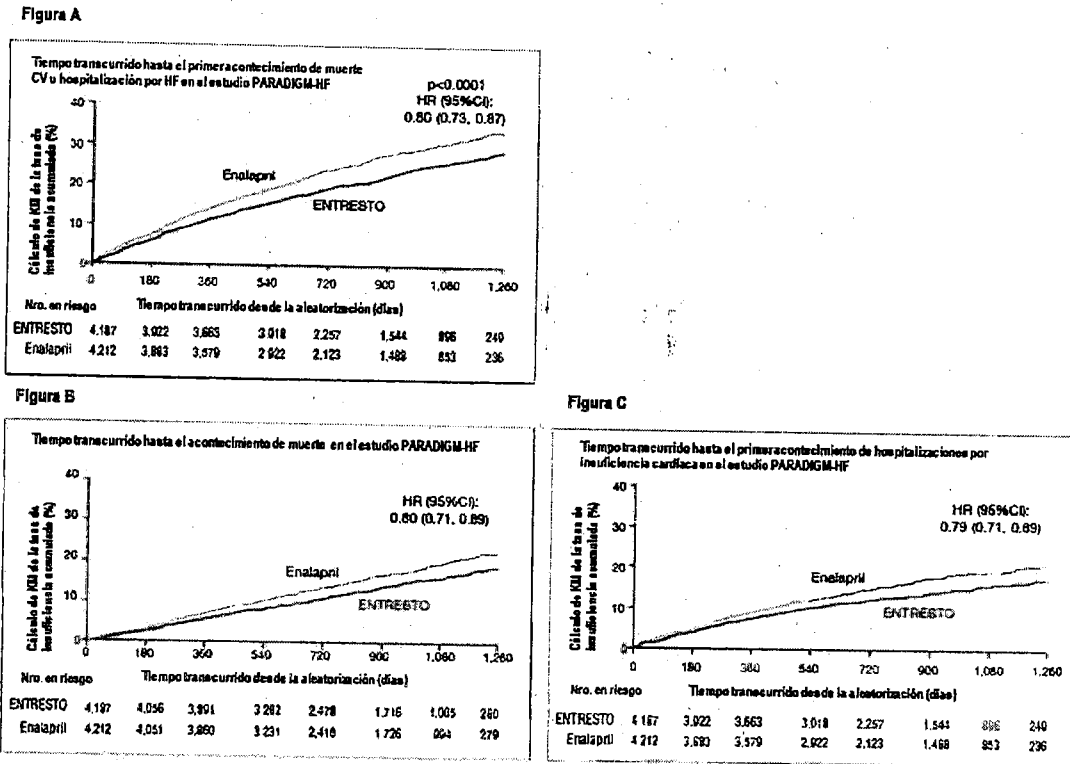
	AMBALN=418 7 n (%)	Enalapril N=4212 n (%)	Cociente de Riesgo (IC del 95%)	p-valor
Criterio de valoración primario combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca	914 (21,8)	1.117 (26,5)	0,80 (0,73;0,87)	<0,0001
Muerte cardiovascular como primer evento	377 (9,0)	459 (10,9)		
Hospitalización por insuficiencia cardiaca como primer evento	537 (12,8)	658 (15,6)		
Cantidad de pacientes con eventos: *				
Muerte cardiovascular **	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80 (0,71;0,89)	
Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79 (0,71;0,89)	
Mortalidad por cualquier causa	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76;0,93)	0,0009

* Los análisis de los componentes del criterio de valoración primario combinado no se planificaron en forma prospectiva para ser ajustados por multiplicidad.
** Incluye a los sujetos que fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca antes de su fallecimiento.

ORIGINAL

Las curvas de Kaplan-Meier que se presentan a continuación (Figura 3) muestran el tiempo transcurrido hasta la primera aparición del criterio de valoración combinado (3A), y el tiempo transcurrido hasta el acacimiento de la muerte cardiovascular en cualquier momento (3B) y la primera hospitalización por insuficiencia renal (3C).

Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para el Criterio de Valoración Primario Combinado (A), Muerte Cardiovascular (B) y Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca (IC)



Se examinó una amplia variedad de características demográficas, características de la enfermedad basal y medicamentos concomitantes basales para determinar su influencia sobre los resultados. Los resultados del criterio de valoración primario combinado fueron consistentes en todos los subgrupos examinados (Figura 4).

Figura 4 - Criterio de Valoración Primario Combinado (Muerte CV u Hospitalización por IC) - Análisis de los Subgrupos



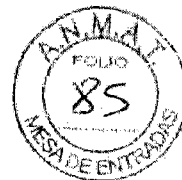
Subgrupo	Porcentaje de la población total (%)	ENTRESTO		Enalapril		Cociente de riesgo (IC del 95%)
		n/N	(%)	n/N	(%)	
General	100	514/4.187	(21,8)	1.117/4.212	(26,5)	
Edad (en años)						
≤57	24,3	222/1.043	(21,3)	248/994	(24,9)	
57 - <64	22,7	182/917	(19,8)	263/992	(26,5)	
64 - <72	25,8	229/1.064	(21,1)	273/1.081	(25,3)	
≥72	27,2	281/1.143	(24,6)	333/1.145	(29,9)	
Genero						
Femenino	78,2	756/3.308	(22,9)	902/3.259	(27,7)	
Masculino	21,8	158/879	(18,0)	215/953	(22,6)	
Peso (kg)						
≤67,5	25,0	221/1.037	(21,3)	269/1.061	(25,4)	
67,5 - <78	24,8	241/1.041	(23,2)	287/1.038	(27,8)	
78 - <91,7	25,2	231/1.048	(22,0)	283/1.069	(26,5)	
≥91,7	25,1	221/1.060	(20,8)	278/1.044	(26,6)	
Poblacion						
Caucásico	66,0	598/2.763	(21,6)	717/2.781	(25,8)	
Negra	5,9	58/213	(27,2)	72/215	(33,5)	
Asiática	18,0	179/759	(23,6)	264/750	(27,2)	
Americano Nativo	2,0	15/84	(17,9)	22/88	(25,0)	
Otra	8,9	64/368	(17,4)	102/378	(27,0)	
Region						
EEUU	5,2	58/225	(25,8)	77/208	(36,8)	
Fuera de EEUU	94,8	556/3.962	(21,6)	1.040/4.003	(26,0)	
Clase NYHA						
Clase II de NYHA	70,5	578/2.999	(19,3)	742/2.921	(25,4)	
Clase III de NYHA	24,0	292/969	(30,1)	329/1.049	(31,4)	
Clase IV de NYHA	0,7	10/33	(30,3)	11/27	(40,7)	
GFR Estimada (mL/min/1,73m²)						
≤54	24,7	280/1.021	(27,4)	344/1.054	(32,6)	
54 - <66	24,0	218/1.015	(21,4)	279/1.000	(24,9)	
66 - <79	24,9	205/1.037	(19,8)	238/1.054	(22,6)	
≥79	26,4	211/1.111	(19,0)	256/1.104	(23,2)	
Diabetes						
No	65,4	519/2.736	(19,0)	661/2.756	(24,0)	
Si	34,6	395/1.451	(27,2)	456/1.456	(31,3)	
Presion arterial sistólica (mmHg)						
<110	20,8	208/834	(24,9)	249/913	(27,3)	
110 - <120	23,0	223/990	(22,5)	249/941	(26,5)	
120 - <130	24,5	202/1.041	(19,4)	264/1.018	(25,6)	
≥130	31,7	281/1.322	(21,3)	355/1.340	(26,5)	
Fraccion de eyeccion (%)						
<25	19,4	215/784	(27,4)	271/849	(31,9)	
25 - <30	20,8	191/861	(22,2)	256/886	(28,8)	
30 - <34	28,5	243/1.229	(19,8)	281/1.162	(24,2)	
≥34	31,3	265/1.313	(20,2)	310/1.315	(23,6)	
Fibrilacion auricular						
No	63,2	552/2.670	(20,7)	637/2.638	(24,1)	
Si	36,8	362/1.517	(23,9)	480/1.574	(30,5)	
NT-proBNP						
Mediana	49,9	299/2.079	(14,4)	403/2.116	(19,0)	
>Mediana	49,9	614/2.103	(29,2)	711/2.057	(34,1)	
Hipertension						
No	29,3	245/1.218	(20,1)	303/1.241	(24,4)	
Si	70,7	669/2.969	(22,5)	814/2.971	(27,4)	
Uso previo de un IECA						
No	22,2	221/921	(24,0)	246/946	(26,0)	
Si	77,8	693/3.266	(21,2)	871/3.266	(26,7)	
Uso previo de un ARA II						
No	77,5	691/3.258	(21,2)	866/3.249	(26,7)	
Si	22,5	223/929	(24,0)	251/963	(26,1)	
Uso previo de un antagonista de la aldosterona						
No	44,4	399/1.916	(20,8)	454/1.812	(22,5)	
Si	55,6	515/2.271	(22,7)	623/2.400	(26,8)	
Hospitalizacion previa por insuficiencia cardiaca						
No	37,2	262/1.580	(16,6)	348/1.545	(22,5)	
Si	62,8	652/2.607	(25,0)	769/2.667	(28,8)	
Tiempo transcurrido desde el diagnostico de insuficiencia cardiaca						
≤1 año	30,0	202/1.275	(15,8)	240/1.245	(19,2)	
>1-5 años	39,5	332/1.621	(24,2)	447/1.611	(27,7)	
>5 años	31,5	320/1.291	(24,8)	430/1.353	(31,8)	
Causa de la insuficiencia cardiaca						
No isquémica	40,0	339/1.681	(20,2)	420/1.682	(25,0)	
Isquémica	60,0	575/2.506	(22,9)	687/2.530	(27,5)	
Cualquier DAI (incluso TRC-D)						
No	65,2	781/3.564	(21,4)	942/3.592	(26,2)	
Si	14,8	153/823	(24,6)	175/820	(28,2)	

ENTRESTO Mejor Enalapril Mejor

Nota: La figura que se muestra arriba, presenta los efectos en varios subgrupos, todos los cuales son características basales. Los límites de confianza del 95% que se muestran no tienen en cuenta la cantidad de comparaciones realizadas, y pueden no reflejar el efecto de un factor particular luego del ajuste de todos los demás factores. No se deberá interpretar más de lo necesario la homogeneidad o heterogeneidad aparente entre los grupos.

12 Novartis Argentina S.A. ANMAT
 Farm. Lucio Jerónimo Dr. Lucio Jerónimo
 Director Técnico - MN 14840 MN 14840
 Apoderado Director Técnico

ORIGINAL



En conjunto, se produjeron menos hospitalizaciones por todas las causas entre los pacientes tratados con AMBAL 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, AMBAL 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 AMBAL (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).

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 AMBAL 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 AMBAL 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 AMBAL 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 AMBAL ($n=149$) 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 AMBAL, 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

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis y Mutagénesis

Los estudios de carcinogénesis conducidos en ratones y ratas con sacubitrilo y valsartán no identificaron ningún potencial carcinogénico para AMBAL. La $C_{máx}$ de LBQ657 con la dosis alta de 1200 mg/Kg/día en los ratones macho y hembra fue, respectivamente, de 14 y 16 veces aquella observada en los seres humanos con la Máxima Dosis Recomendada Para Humanos (MDRH). La $C_{máx}$ de LBQ657 en las ratas macho y hembra con la HD de 400 mg/Kg/día fue, respectivamente, de 1,7 y 3,5 veces aquella observada con la MDRH. 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/m².

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

Deterioro de la Fertilidad

AMBAL 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).

El tratamiento con AMBAL durante la organogénesis produjo un aumento de la letalidad embriofetal en ratas que recibieron dosis ≥ 100 mg/Kg/día [$\leq 0,72$ veces la MDRH según el ABC] y en conejos que recibieron dosis ≥ 10 mg/Kg/día [2 veces y 0,03 veces la MDRH según el ABC del valsartán y el LBQ657, respectivamente].

AMBAL 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/día. Los efectos adversos de AMBAL sobre el embrión y el feto se atribuyen a su actividad antagonista del receptor de la angiotensina (Ver: Mujeres en edad fértil, Embarazo, Lactancia y Fertilidad).

Los estudios de desarrollo prenatal y postnatal llevados a cabo en ratas que recibieron sacubitrilo en dosis de hasta 750 mg/Kg/día [2,2 veces la MDRH según el ABC] y valsartán en dosis de hasta 600 mg/Kg/día [0,86 veces la MDRH según el ABC] indican que el tratamiento con AMBAL durante la organogénesis, la gestación y la lactancia puede afectar al desarrollo y la supervivencia de las crías.

Otros resultados preclínicos

Toxicología y/o Farmacología Animal

Se evaluaron los efectos de AMBAL 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 AMBAL (24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán/Kg/día) durante 2 semanas. En este estudio, AMBAL afectó la depuración de A β del LCR, aumentando los niveles de LCR A β ₁₋₄₀, 1-42 y 1-38 en el LCR. No hubo ningún aumento correlativo en los niveles de A β en el cerebro. Además, en el estudio de toxicología conducido en los monos cynomolgus tratados con AMBAL 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

El uso concomitante de AMBAL con un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) está contraindicado debido al riesgo potencial de angioedema. Si se cambia de un IECA a AMBAL, se deberá dejar transcurrir un período de lavado de 36 horas entre la administración de los dos fármacos (Ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas.)

La dosis de mantenimiento objetivo de AMBAL 200 mg (97/103) mg dos veces por día.

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

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

AMBAL 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 comedición o de reducir transitoriamente la dosis de AMBAL.

Ajuste de las Dosis para los Pacientes que no reciben ningún IECA ni ARA II o que recibieron dosis bajas de estos agentes previamente

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

Ajuste de las dosis por insuficiencia renal severa

Se recomienda una dosis inicial de AMBAL 50 mg (24/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m²). Se recomienda precaución cuando se usa AMBAL en éstos pacientes debido a la escasa información. (Ver: Estudios Clínicos). Duplicar la dosis de AMBAL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de AMBAL 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 mL/min/1,73 m²) a moderada (FGe = 30-60 mL/min/1,73 m²).

Ajuste de las Dosis por Insuficiencia Hepática

Se recomienda una dosis inicial de AMBAL 50 mg (24/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B). Duplicar la dosis de AMBAL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de AMBAL 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 éstos pacientes. (Ver: Estudios Clínicos).

Pacientes pediátricos

ORIGINAL



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

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Modo de Administración:

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

CONTRAINDICACIONES

AMBAL está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- En pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II (Ver Advertencias).
- Uso concomitante con IECAs. No administrar dentro de las 36 horas posteriores al cambio de o a un IECA (Ver Precauciones- Interacciones Medicamentosas).
- Con el uso concomitante con aliskireno en pacientes con diabetes (Ver Precauciones - Interacciones Medicamentosas).
- Angioedema hereditario.
- Embarazo (Ver: Mujeres en edad fértil, Embarazo, Lactancia y Fertilidad).

ADVERTENCIAS

Angioedema

AMBAL puede causar angioedema. Durante el período doble ciego del estudio PARADIGM-HF, el 0,5% de los pacientes tratados con AMBAL y el 0,2% de los pacientes tratados con enalapril experimentaron angioedema (Ver Reacciones Adversas).

Si se produce angioedema, se deberá interrumpir la administración de AMBAL inmediatamente, se deberá proporcionar un tratamiento adecuado y se deberá monitorear al paciente para evaluar un posible compromiso de las vías respiratorias, hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas.

AMBAL 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.

16

IF-2017-23916302-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A. / Novartis Argentina S.A.
Fern. Lucio Jeroncio / Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico - MN 148 / Director Técnico
página 16 de 26

ORIGINAL

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

Los pacientes con antecedentes previos de angioedema pueden presentar un mayor riesgo de experimentar angioedema con AMBAL (Ver Reacciones Adversas). No se podrá utilizar AMBAL 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).

Hipotensión

AMBAL disminuye la presión arterial y puede causar hipotensión sintomática. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, tales como los pacientes con depleción del volumen y/o de sal (por ejemplo, aquéllos tratados con dosis altas de diuréticos), presentan un mayor riesgo. Durante el período doble ciego del estudio PARADIGM-HF, el 18% de los pacientes tratados con AMBAL y el 12% de los pacientes tratados con enalapril informaron que experimentaron hipotensión como evento adverso (Ver Reacciones Adversas), habiéndose informado a la hipotensión como evento adverso serio en aproximadamente el 1.5% de los pacientes en ambas ramas de tratamiento. Se deberá corregir la depleción del volumen o de sal antes de administrar AMBAL o comenzar con una dosis menor. 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 AMBAL temporariamente. En general, no es necesario interrumpir el tratamiento.

Deterioro de la Función Renal

Como consecuencia de la inhibición del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), se pueden anticipar disminuciones en la función renal en individuos susceptibles tratados con AMBAL. Durante el período doble ciego del estudio PARADIGM-HF, el 5% de los pacientes, tanto en el grupo tratado con AMBAL como en el grupo tratado con enalapril, informaron que experimentaron insuficiencia renal como evento adverso (Ver Reacciones Adversas). 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 AMBAL (0,65%) que entre los que recibieron enalapril (1,28%). En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con IECAs y antagonistas del receptor de angiotensina fue asociado con oliguria, azoemia progresiva y, rara vez, con insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear de cerca la creatinina sérica, y reducir la dosis o interrumpir AMBAL en pacientes que desarrollan una disminución en la función renal de relevancia clínica. Se debe proceder con precaución cuando se administre AMBAL a pacientes con disfunción renal grave (Ver Posología y Modo de Administración, Estudios Clínicos).

Pacientes con estenosis de la arteria renal

Al igual que todos los fármacos que afectan el SRAA, AMBAL 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.

17

Novartis Argentina S.A.
Fern. Lucio Jeroncle
Director Técnico - MN 14840
Apoderado

IF-2017-23916901-ANMAT

Dr. Lucio Jeroncle
MN 14840
Director Técnico



ORIGINAL

Hiperkalemia

A través de sus acciones sobre el SRAA, AMBAL puede producir hiperkalemia. Durante el período doble ciego del estudio PARADIGM-HF, el 12% de los pacientes tratados con AMBAL y el 14% de los pacientes tratados con enalapril informaron que experimentaron hiperkalemia como evento adverso (Ver Reacciones Adversas). 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 AMBAL 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 AMBAL. 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 comedicación. 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, hipoaldosteronismo, o una dieta rica en potasio. Puede que sea necesario reducir las dosis o interrumpir AMBAL (Ver POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION).

Toxicidad Fetal

AMBAL puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Cuando se detecta un embarazo, se deberá considerar un tratamiento con un fármaco alternativo e interrumpir AMBAL. Sin embargo, si no existe ninguna alternativa adecuada al tratamiento con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, y si se considera que el fármaco salva la vida de la madre, se deberá informar a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el feto.

PRECAUCIONES

Interacciones Medicamentosas

Interacciones previstas que determinan una contraindicación

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

El uso concomitante de AMBAL 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 AMBAL hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Si se suspende el tratamiento con AMBAL, no se debe comenzar la administración de un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de AMBAL (Ver: Contraindicaciones, Posología/Dosificación y Modo de Administración e Interacciones).

El uso concomitante de AMBAL 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 AMBAL con un ARA II debido a que AMBAL contiene valsartán, un bloqueante del receptor de angiotensina II.

ORIGINAL

Se deberá evitar el uso de aliskireno en pacientes con insuficiencia renal (eGFR ≤ 60 mL/min/1,73 m²).



Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta

Estatinas: Datos obtenidos *in vitro* indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, AMBAL puede aumentar la exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas.

La coadministración de AMBAL llega a duplicar la C_{max} de la atorvastatina y sus metabolitos, y el ABC es hasta 1,3 veces mayor.

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

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

Sildenafil: En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafil al tratamiento con AMBAL en estado estacionario se asociaba con una reducción de la tensión arterial mayor que la observada con AMBAL 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 AMBAL.

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 AMBAL 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 AMBAL puede resultar en el empeoramiento de la función renal, incluso en una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se deberá monitorear la función renal en forma periódica.

Litio

No se ha investigado la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas entre AMBAL y 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 AMBAL. Si también se está administrando un diurético, puede haber aún mayor riesgo de toxicidad del litio.

Transportadores:

ORIGINAL

El metabolito farmacológicamente activo de 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 AMBAL y un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ej.: rifampicina, ciclosporina) MPR2 (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 AMBAL 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. (Ver: Características Farmacológicas/Propiedades)

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 AMBAL. AMBAL no induce ni inhibe las isoformas de CYP450. (Ver: Características Farmacológicas/Propiedades farmacocinéticas).

Uso en Poblaciones Específicas

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Mujeres en edad fértil (y medidas anticonceptivas, si aplica)

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de AMBAL.

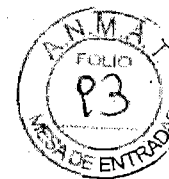
Resumen de los Riesgos

Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar AMBAL durante el embarazo (Ver: Contraindicaciones). AMBAL puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. La mayoría de los estudios epidemiológicos que evalúan las anomalías fetales luego de la exposición al uso de antihipertensivos durante el primer trimestre no han hecho ninguna distinción entre los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina y otros agentes antihipertensivos. En los estudios de reproducción animal, el tratamiento con AMBAL durante la organogénesis produjo una mayor mortalidad embriofetal en las ratas y en los conejos y teratogenicidad en los conejos. Cuando se detecta un embarazo, se deberá considerar un tratamiento con un fármaco alternativo e interrumpir AMBAL. Sin embargo, si no existe ninguna alternativa adecuada al tratamiento con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, y si se considera que el fármaco salva la vida de la madre, se deberá informar a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el feto.

20

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncia
IF-2017-23916302-APN-DP-PRM/AANMAT
MIN 14540
Director Técnico
Novartis Argentina S.A.
Página 20 de 26
Director Técnico - MIN 14540
Aprobado

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2-4% y de 15-20%, respectivamente.



Consideraciones Clínicas

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

La oligohidramnios en las mujeres embarazadas que utilizan fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina en el segundo y tercer trimestre del embarazo puede resultar en lo siguiente: función renal fetal reducida que derive en anuria e insuficiencia renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformaciones esqueléticas, incluso hipoplasia craneal, hipotensión y muerte.

Se deberán realizar ecografías seriadas para evaluar el entorno intraamniótico. Las pruebas fetales pueden ser adecuadas, dependiendo de la semana de gestación. Sin embargo, los pacientes y los médicos deberán tener presente que es posible que la oligohidramnios no se manifieste sino hasta después de que el feto hubiera sufrido un daño irreversible sostenido. Si se observa la presencia de oligohidramnios, se deberá considerar un tratamiento con un fármaco alternativo.

Se deberá observar de cerca a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a AMBAL para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperkalemia. En los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a AMBAL, si se produce oliguria o hipotensión, se deberá evaluar la presión arterial y la perfusión renal. Puede que sea necesario realizar exsanguinotransfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.

Datos

Datos en Animales

El tratamiento con AMBAL durante la organogénesis produjo una mayor mortalidad embriofetal en las ratas con dosis ≥ 49 mg de sacubitrilo/51 mg de valsartán/Kg/día ($\leq 0,14$ [LBQ657, el metabolito activo] y 1,5 [valsartán] veces la dosis recomendada para seres humanos [MDRH] de 97/103 mg dos veces por día sobre la base del área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco - tiempo [ABC]) y en los conejos con dosis ≥ 5 mg de sacubitrilo/5 mg de valsartán/Kg/día (4 veces y 0,06 veces la MDRH sobre la base de la ABC de valsartán y LBQ657, respectivamente). AMBAL 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 AMBAL de ≥ 5 mg de sacubitrilo/5 mg de valsartán/Kg/día. Los efectos embriofetales adversos de AMBAL 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 (4,5 veces la MDRH sobre la base de la ABC del LBQ657) 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 AMBAL durante la organogénesis, gestación y lactancia puede afectar el desarrollo y supervivencia de las crías.



Lactancia
Resumen de los Riesgos

ORIGINAL

No existe información alguna referida a la presencia de sacubitrilo/valsartán 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 AMBAL. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir AMBAL durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.

Datos

Luego de administrar una dosis oral (15 mg de sacubitrilo/15 mg de valsartán/Kg) de [¹⁴C] AMBAL a las ratas lactantes, se observó el pasaje de LBQ657 a la leche. Con posterioridad a la administración de una dosis única oral de 3 mg/Kg de [¹⁴C] valsartán a las ratas lactantes, se observó el pasaje de valsartán a la leche.

Fertilidad

No hay datos disponibles de los efectos de AMBAL sobre la fertilidad humana. En los estudios en los que se administró AMBAL a ratas de ambos sexos no se observaron alteraciones de la fertilidad (Ver: Datos de toxicidad pre-clínica).

Uso Pediátrico

No se estableció la seguridad ni efectividad de AMBAL en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias farmacocinéticas relevantes en pacientes adultos mayores (≥65 años) o muy mayores (≥75 años) en comparación con la población general (Ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES).

Insuficiencia Hepática

No se requiere el ajuste de las dosis cuando se administra AMBAL a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh). La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B de Child Pugh) es de 24/26 mg dos veces por día. No se recomienda el uso de AMBAL en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child-Pugh), debido a que no se realizaron estudios en estos pacientes. (Ver POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION).

Insuficiencia Renal

No se requiere el ajuste de las dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 a 90 mL/min/1,73 m²) a moderada (eGFR 30 a 60 mL/min/1,73 m²). La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) es de 24/26 mg dos veces por día. (Ver POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION y Advertencias).



REACCIONES ADVERSAS

ORIGINAL

Las reacciones adversas clínicamente significativas que se mencionan en otras secciones del prospecto incluyen:

- Angioedema (Ver Advertencias)
- Hipotensión (Ver Advertencias)
- Deterioro de la Función Renal (Ver Advertencias)
- Hiperkalemia (Ver Advertencias)

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco por lo que pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En el estudio PARADIGM-HF, los sujetos completaron períodos de prueba secuenciales con enalapril y AMBAL de (mediana) 15 y 19 días, respectivamente, antes de ingresar al período doble ciego aleatorizado que comparó AMFAL con enalapril. Durante el período de prueba de enalapril, se retiraron 110 pacientes (10,5%) del estudio en forma permanente, 5,6% debido a un evento adverso, que fueron con mayor frecuencia la disfunción renal (1,7%), hiperkalemia (1,7%) e hipotensión (1,4%).

Durante el período de prueba de AMBAL, se retiró un 10,4% adicional de pacientes del estudio en forma permanente, 5,9% debido a un evento adverso, que fueron con mayor frecuencia la disfunción renal (1,8%), hipotensión (1,7%) e hiperkalemia (1,3%). Debido a este diseño de prueba, los porcentajes de las reacciones adversas que se describen a continuación son menores que los esperados en la práctica.

En el período doble ciego, se evaluó la seguridad en 4203 pacientes tratados con AMBAL y en 4229 pacientes tratados con enalapril. En el estudio PARADIGM-HF, los pacientes aleatorizados a la rama de tratamiento con AMBAL 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 (10,7%) de los pacientes tratados con AMBAL y en 516 (12,2%) de los pacientes tratados con enalapril.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la incidencia general de reacciones adversas con AMBAL fue comparable a enalapril. El patrón de reacciones adversas concuerda con la farmacología de AMBAL 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 que ocurrieron con una incidencia de $\geq 5\%$ en los pacientes que fueron tratados con AMBAL en el período doble ciego se muestran en la Tabla 2.

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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$), incluidas las notificaciones aisladas. En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden de gravedad decreciente.

Registros Argentinos de Medicamentos S.A. ANMAT
Pablo Lucio Jerončić
Director Técnico - MN 14840
Aprobado
Dr. Lucio Jerončić
MN 14840
Director Técnico

Las siguientes reacciones adversas han derivado de la experiencia post-comercialización de AMBAL 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 2 Reacciones adversas en el estudio PARADIGM-HF; secuencia de seguridad

Reacciones adversas	AMBAL 200 mg veces al (%)*	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	Poco frecuente
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	Poco frecuente
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 afecciones en el sitio de la administración			
Fatiga	2,97	3,05	Frecuente
Astenia	2,09	1,84	Frecuente

* Secuencia de análisis de seguridad

En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de angioedema fue de 0,1% tanto en el período de prueba de enalapril como en el de AMBAL. Durante el período doble ciego, la incidencia de angioedema fue superior en los pacientes tratados con AMBAL que en los pacientes tratados con enalapril (0,5% y 0,2%, respectivamente). La incidencia de angioedema en los pacientes de población negra fue de 2,4% con AMBAL y de 0,5% con enalapril (Ver Advertencias).

Se informó la presencia de ortostatismo en el 2,1% de los pacientes tratados con AMBAL en comparación con el 1,1% de los pacientes tratados con enalapril durante el período doble ciego del estudio PARADIGM-HF. Se informaron caídas en el 1,9% de los

ORIGINAL
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano a 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.

PRESENTACIÓN

AMBAL 50 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

AMBAL 100 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

AMBAL 200 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58.065

Elaborado en:

-Novartis Pharma Stein AG., Stein, Suiza.

-Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd, Singapur, Singapur.

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

Acondicionado en: Novartis Farma S.P.A. -Torre Annunziata (NA), 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

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 10/Jul/2017 -Alineado a FDA

Tracking number: 2017-PSB/GLC-0871-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23916302-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 12160-17-2 certif 58065

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

INFORMACION PARA EL PACIENTE

AMBAL

50 mg, 100 mg & 200 mg

SACUBITRILLO/VALSARTAN

Comprimidos Recubiertos



Venta bajo receta

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar AMBAL

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

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

Este medicamento ha sido prescripto 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.

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de AMBAL 50 mg contiene:

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

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 91,449 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 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 AMBAL 100 mg contiene:

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

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 34,897 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 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 AMBAL 200 mg contiene:

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

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 69,794 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 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.

NOVARTIS ARGENTINA S.A. - DERM#ANMAT
Farm. Lucio Jeroncio
Director Técnico - MN 14840
Apoderado

ORIGINAL



En este prospecto

¿Qué es AMBAL y para qué se utiliza?

Antes y durante la toma AMBAL

Forma de tomar AMBAL

Posibles efectos adversos.

¿Cómo conservar AMBAL?

Presentaciones

¿Qué es AMBAL y para qué se utiliza?

AMBAL está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (Clase II-IV de la New York Heart Association (NYHA)), y fracción de eyección reducida.

AMBAL se administra generalmente en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, 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 AMBAL?

AMBAL actúa bloqueando los efectos de la neprilisina (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 AMBAL o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte al médico o farmacéutico.

Antes y durante la toma de AMBAL

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

No tome AMBAL si usted:

- Es alérgico a sacubitrilo o valsartán o a cualquiera de los componentes de AMBAL. Si usted cree que puede ser alérgico, consulte con su médico.
- 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 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 AMBAL hasta 36 horas después de haber

Embarazo y lactancia

ORIGINAL

Usted no debe tomar AMBAL si está embarazada. Usted debe detener la administración de AMBAL lo antes posible si se embaraza durante el tratamiento e informe a su médico. La lactancia no está recomendada durante el tratamiento con AMBAL. Informe a su médico si está en periodo de lactancia.



Forma de tomar AMBAL

- Tome AMBAL exactamente como su médico le indique tomarlo. Si no está seguro, pregunte al médico, farmacéutico o profesional de la salud que lo atiende.
- Tome AMBAL dos veces por día. Su médico puede cambiar su dosis de AMBAL durante el tratamiento.
- Si se olvida de tomar una dosis, tómela ni bien lo recuerde. Si está cerca de la dosis siguiente, no tome la dosis que se olvidó. Tome la dosis siguiente en el horario habitual.
- Si toma más AMBAL del que debería, comuníquese con su médico inmediatamente.
- Tomar AMBAL siempre a la misma hora le ayudará a recordar que tiene que tomar el medicamento.
- Los comprimidos de AMBAL son para administración oral. Los comprimidos recubiertos no se pueden partir ni dividir en partes.

Cantidad de AMBAL 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 AMBAL hasta 36 horas después de su última dosis de inhibidor IECA. Si Usted está tomando actualmente ARAs por favor no continúe tomando.

¿Cuándo tomar AMBAL?

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

¿Cómo tomar AMBAL?

Los comprimidos de AMBAL se deben ingerir por la boca.

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

¿Durante cuánto tiempo hay que tomar AMBAL?

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

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

ORIGINAL



Si usted toma más AMBAL de lo ebi o
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 AMBAL

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 AMBAL

Dejar de tomar AMBAL 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 AMBAL y le recetan un IECA, no comience a tomar el IECA hasta 36 horas después de la última dosis de AMBAL.

Posibles efectos adversos

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

Algunos síntomas necesitan atención médica inmediata.

- Algunos efectos adversos pueden ser graves. Algunas reacciones alérgicas serias pueden causar inflamación de la cara, labios, lengua y garganta (angioedema) que pueden producir dificultad para respirar y la muerte. Busque ayuda médica de emergencia en forma inmediata si tiene síntomas de angioedema o dificultad para respirar. No vuelva a tomar AMBAL si experimentó angioedema mientras tomaba AMBAL.
- Los pacientes de población negra que toman AMBAL pueden tener un mayor riesgo de experimentar angioedema que los pacientes de otras poblaciones.
- Las personas que han experimentado angioedema antes de tomar AMBAL pueden tener un mayor riesgo de experimentarlo.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

ORIGINAL



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

- Presión arterial baja (hipotensión). La presión arterial baja puede ser más frecuente si también toma diuréticos. Comuníquese con su médico si siente mareos o aturdimiento, o desarrolla fatiga extrema.
- Problemas renales. Su médico controlará su función renal durante el tratamiento con AMBAL. Si experimenta cambios en las pruebas de la función renal, puede que necesite una dosis menor de AMBAL o que necesite interrumpir el tratamiento con AMBAL durante un período de tiempo.
- Cantidad elevada de potasio en su sangre. Su médico controlará su nivel de potasio en sangre durante su tratamiento con AMBAL.

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 AMBAL. Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos adversos.

¿Cómo conservar AMBAL?

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

ORIGINAL



Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

AMBAL 50 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

AMBAL 100 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

AMBAL 200 mg: Envases conteniendo 30 y 50 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°:58.065

Elaborado en:

-Novartis Pharma Stein AG., Stein, Suiza.

-Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte.Ltd., Singapur, Singapur.

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

Acondicionado en: Novartis Farma S.P.A. - Torre Annunziata (NA).

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

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

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 10-Jul-2017- Alineado a FDA

Tracking number: 2017-PSB/GLC-0871-s

34 Novartis Argentina S.A. 16484 APN-DERM#ANMAT
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico - MN 14840
Acondicionado
Dr. Lucio Jeroncio
MN 14840
Director Técnico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23916484-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Octubre de 2017

Referencia: inf p el paciente 12160-17-2 certif 58065

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

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica