



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

Disposición

Número: DI-2017-13083-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-012946-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012946-17-9 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 JULBIZA / VALSARTAN - SACUBITRILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, JULBIZA 50 mg: VALSARTAN 26 mg - SACUBITRILO 24 mg; JULBIZA 100 mg: VALSARTAN 51 mg - SACUBITRILO 49 mg; JULBIZA 200 mg: VALSARTAN 103 mg - SACUBITRILO 97 mg; aprobada por Certificado N° 58.471.

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 JULBIZA / VALSARTAN - SACUBITRILO, Forma farmacéutica y concentración; COMPRIMIDO RECUBIERTO, JULBIZA 50 mg: VALSARTAN 26 mg - SACUBITRILO 24 mg; JULBIZA 100 mg: VALSARTAN 51 mg - SACUBITRILO 49 mg; JULBIZA 200 mg: VALSARTAN 103 mg - SACUBITRILO 97 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2017-28267780-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 50 mg) - IF-2017-28267648-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 100 mg) - IF-2017-28267530-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 200 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-28267917-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-28268041-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.471, 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 copia autenticada 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° 1-0047-0000-012946-17-9

Jfs

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.28 09:48:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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



ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO

JULBIZA 50 mg
SACUBITRILO/VALSARTAN
24/26 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de JULBIZA 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.

Posología

Según prescripción médica.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°58.471

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, Italia.

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

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirzian

11521

Apoderado

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo ~~30~~ **60** comprimidos recubiertos solo se diferencian en su contenido.

IF-2017-28267780-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28267780-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Noviembre de 2017

Referencia: rótulo 50 mg 12946-17-9 cerif 58471

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

JULBIZA 100 mg
SACUBITRILO/VALSARTAN
49/51 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de JULBIZA 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°58.471

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, Italia.

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

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.
Folio 154
Codirector Técnico - M.N. 11521
IF-2017-28267648-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28267648-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Noviembre de 2017

Referencia: rótulo 100 mg 12946-17-9 certif 58471

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

JULBIZA 200 mg
SACUBITRILLO/VALSARTAN
97/103 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de JULBIZA 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°58.471

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, Italia.

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

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.
Farm. Sergio Imrtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Consultor Técnico N. 11521
Asociada

IF-2017-28267530-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28267530-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Noviembre de 2017

Referencia: rótulo 200 mg 12946-17-9 certif 58471

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



Novartis

JULBIZA

50 mg, 100 mg & 200 mg

SACUBITRILLO/VALSARTAN

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA 200 mg contiene:

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

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.

Excipientes:

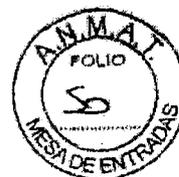
Celulosa Microcristalina 69,794 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 50,000 mg; Crospovidona 36,000 mg; Estearato de magnesio 12,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,000 mg; Talco 4,000 mg.

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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Lirio Lujan
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 14521
Aprobado

IF-2017-28267917-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

JULBIZA 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.

JULBIZA 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).

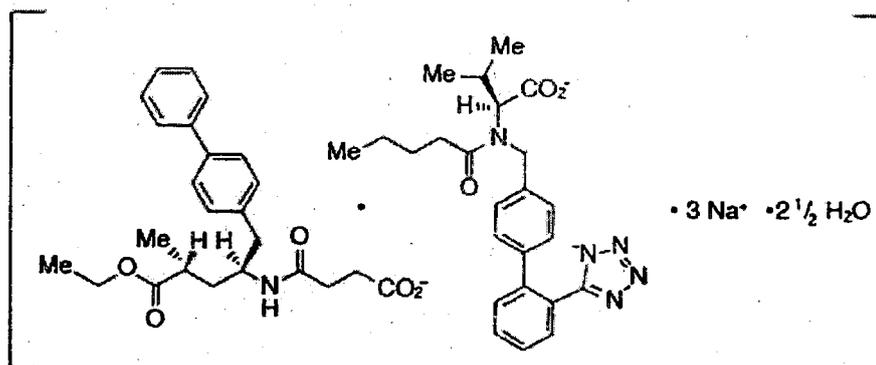
CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Descripción

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

JULBIZA 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:



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 71521
Apoderado

ORIGINAL



Mecanismo de Acción

JULBIZA contiene un inhibidor de la neprilisina, sacubitrilo, y un bloqueante del receptor de angiotensina II, valsartán. JULBIZA 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 JULBIZA 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 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 antihipertroóficos 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 JULBIZA 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. En un estudio controlado con valsartán de 7 días de duración conducido en pacientes con Fracción de Eyección Reducida (HFrEF), la administración de JULBIZA 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, JULBIZA 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. JULBIZA 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, JULBIZA 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 cardíaca tratados con JULBIZA.

Prolongación QT: En un estudio clínico minucioso de QTc conducido en sujetos masculinos sanos, las dosis únicas de JULBIZA 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán y 583 mg

ORIGINAL



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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA solo. La co-administración de JULBIZA no alteró de manera significativa el efecto sobre la presión arterial de la nitroglicerina intravenosa.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración oral, JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA es equivalente a 40 mg, 80 mg y 160 mg de valsartán en otras formulaciones de comprimidos comercializados, respectivamente.

Luego de administrar JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA con alimentos, esta disminución no está acompañada de una reducción clínicamente significativa en el efecto terapéutico. Por lo tanto, se puede administrar JULBIZA 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Contratación Técnica - M.N. 111

4
IF-2017-28267917-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Metabolismo

Sacubitrilo se convierte fácilmente en LBQ657 por medio de esterases. 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 JULBIZA 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)

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

ORIGINAL



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

Grupos étnicos

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

Interacciones Medicamentosas

Efecto de los fármacos co-administrados sobre JULBIZA

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 JULBIZA. 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 JULBIZA sobre los fármacos co-administrados:

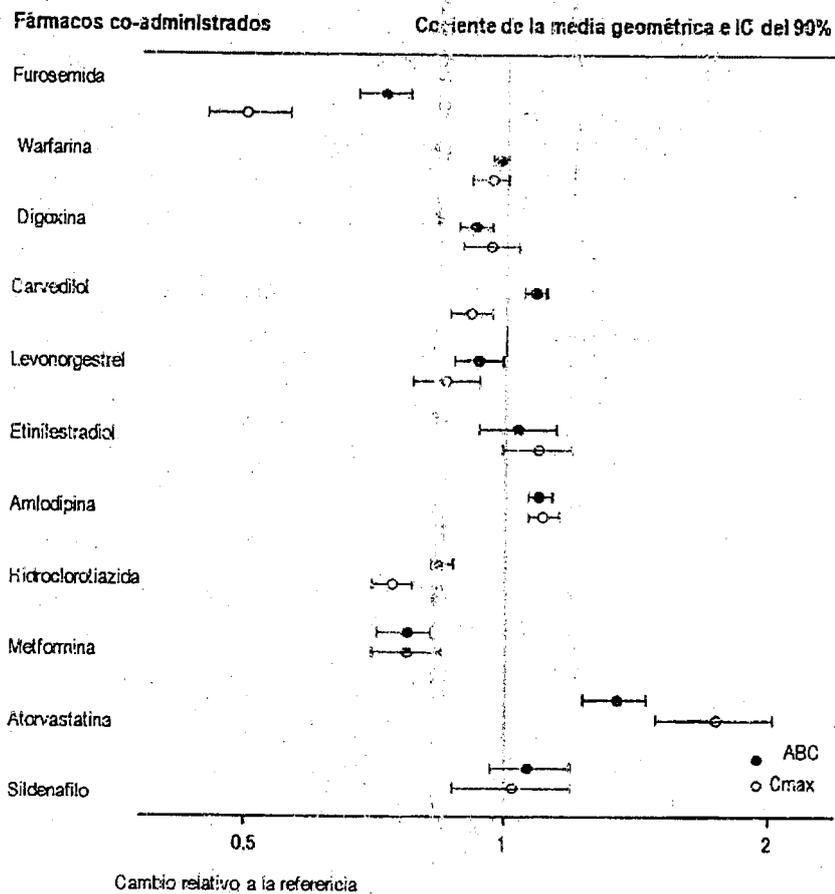
Los datos *in vitro* indican que sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. (Ver: Precauciones). Los efectos de JULBIZA sobre la farmacocinética de fármacos co-administrados se resumen en la Figura 1.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzhan
Cte. de Asuntos Regulatorios
Conductor Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



Figura 1 - Efecto de JULBIZA 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.
Farm. Sergio I. Irujo
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 11521
Aprobado

IF-2017-28267917-APN-DERM#ANMAT

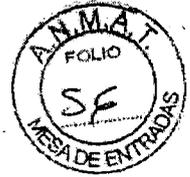
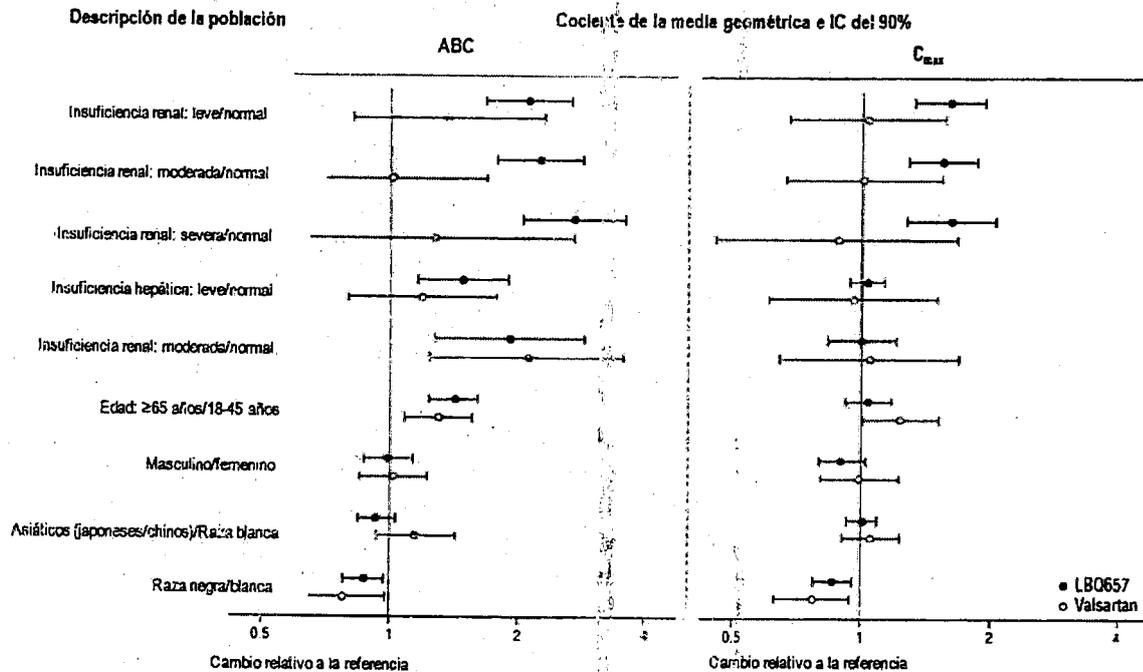


Figura 2 - Farmacocinética de JULBIZA en poblaciones específicas



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 JULBIZA, 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

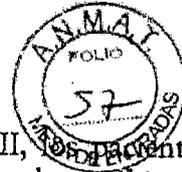
PARADIGM-HF fue un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico que comparó JULBIZA con enalapril en 8442 pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica sintomática (clase II-IV de la NYHA) y disfunción sistólica (fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 40%). Los pacientes debían haber 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.

El objetivo primario del estudio PARADIGM-HF fue determinar si JULBIZA, 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 Cardiaca (IC).

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Invernizzi
 Cde. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11622
 Apoderado

IF-2017-28267917-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 cardiaca 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 cardiaca (15%).

Al final del estudio, el 76% de los pacientes del grupo de JULBIZA 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 JULBIZA, 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 cardiaca (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 cardiaca. 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%.

JULBIZA 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 JULBIZA.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cie. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

IF-2017-28267917-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

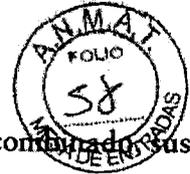
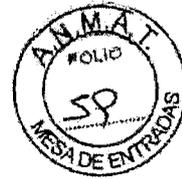


Tabla 1 - Efecto del Tratamiento para el Criterio de Valoración Primario combinado sus Componentes y la Mortalidad por Cualquier Causa

	JULBZA N=4187 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 cardíaca	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 cardíaca 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 cardíaca	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 cardíaca antes de su fallecimiento.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Kurtzman
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11.521
 Apoderado



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 acaecimiento 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)

Figura A

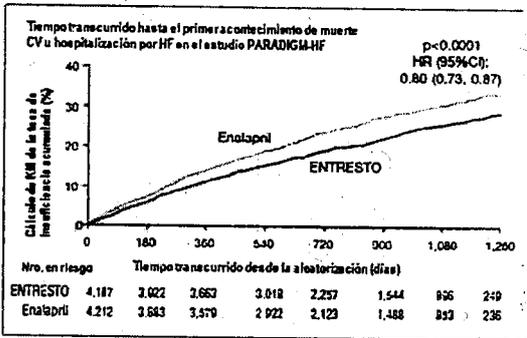


Figura B

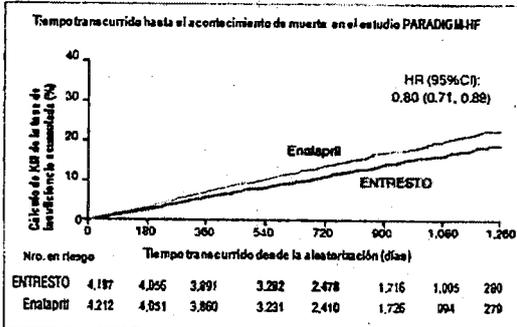
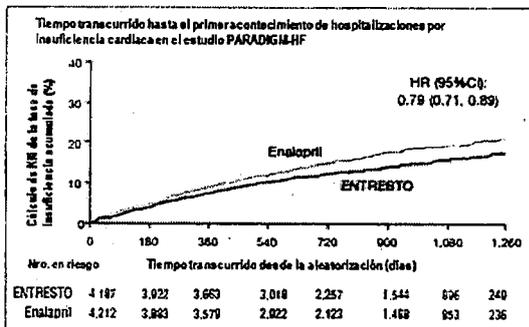


Figura C



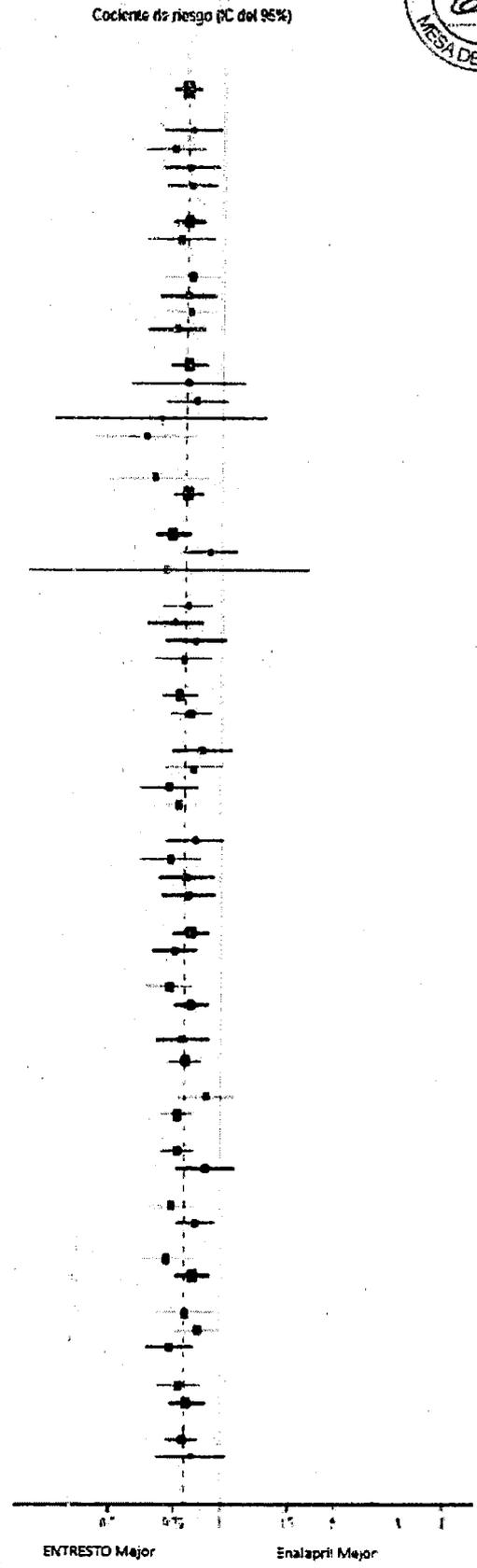
Se examinó una amplia variedad de características demográficas, características de la enfermedad basal y medicamentos concomitantes basales para determinar su influencia sobre los resultados. Los resultados del criterio de valoración primario combinado fueron consistentes en todos los subgrupos examinados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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11.521
Apoderado.



Subgrupo	Porcentaje de la población total (%)	ENTRESTO		Enalapril	
		n/N	(%)	n/N	(%)
General	100	9144/1.187	(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	229/1.084	(21,1)	273/1.081	(25,3)
> 72	27,2	281/1.143	(24,8)	333/1.145	(29,9)
Sexo					
Varonino	78,2	756/3.308	(22,9)	902/3.259	(27,7)
Mujerino	21,8	158/879	(18,0)	215/853	(22,6)
Peso (kg)					
< 67,5	25,0	221/1.037	(21,3)	269/1.061	(25,4)
67,5 - < 79	24,8	241/1.041	(23,2)	287/1.038	(27,6)
79 - < 91,7	25,2	231/1.048	(22,0)	283/1.069	(26,5)
> 91,7	25,1	221/1.060	(20,8)	279/1.044	(26,6)
Población					
Caucásico	66,0	586/2.763	(21,6)	717/2.781	(25,6)
Asia	5,1	58/213	(27,2)	72/215	(33,5)
Asia	18,0	179/758	(23,6)	204/750	(27,2)
Americano Nativo	2,0	15/84	(17,9)	22/88	(25,0)
Otro	8,9	64/398	(17,4)	102/378	(27,0)
Región					
EEUU	5,2	58/225	(25,8)	77/209	(36,8)
Fuera de EEUU	94,8	856/3.962	(21,6)	1.040/4.003	(26,0)
Clase NYHA					
Clase II de NYHA	70,5	578/2.998	(19,3)	742/2.921	(25,4)
Clase III de NYHA	24,0	292/969	(30,1)	329/1.019	(31,4)
Clase IV de NYHA	0,7	10/33	(30,3)	11/27	(40,7)
CE Estimada (ml/min/1,73m²)					
< 34	24,7	280/1.021	(27,4)	344/1.054	(32,6)
34 - < 66	24,0	218/1.018	(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)	258/1.104	(23,2)
Diabetes					
No	65,4	519/2.736	(19,0)	661/2.756	(24,0)
Si	34,6	395/1.451	(27,2)	458/1.456	(31,3)
Presión arterial sistólica (mmHg)					
< 110	20,8	206/834	(24,9)	249/913	(27,3)
110 - < 120	23,0	223/960	(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)
Fracción de eyección (%)					
< 25	19,4	215/784	(27,4)	271/849	(31,9)
25 - < 30	20,8	191/861	(22,2)	255/885	(28,8)
30 - < 34	28,5	243/1.229	(19,8)	281/1.182	(24,2)
> 34	31,3	265/1.313	(20,2)	310/1.315	(23,6)
Fibrilación 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	48,9	298/2.079	(14,4)	403/2.116	(19,0)
> Mediana	48,9	614/2.103	(29,2)	711/2.087	(34,1)
Hipertensión					
No	29,3	245/1.218	(20,1)	303/1.241	(24,4)
Si	70,7	668/2.969	(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)	494/1.812	(22,5)
Si	55,6	515/2.271	(22,7)	623/2.400	(28,8)
Hospitalización previa por insuficiencia cardíaca					
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 diagnóstico de insuficiencia cardíaca					
< 1 año	30,0	202/1.275	(15,8)	240/1.248	(19,2)
1-5 años	38,5	392/1.621	(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 cardíaca					
No isquémica	40,0	339/1.681	(20,2)	420/1.682	(25,0)
Isquémica	60,0	575/2.506	(22,9)	697/2.530	(27,5)
Coexistencia de DAI (incluido TRC-D)					
No	85,2	761/3.584	(21,4)	942/3.592	(26,2)
Si	14,8	153/623	(24,6)	175/620	(28,2)



Nota: La figura que se muestra arriba, presenta los efectos en varios subgrupos, todos los cuales son caracterizados por 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.

ORIGINAL



En conjunto, se produjeron menos hospitalizaciones por todas las causas entre los pacientes tratados con JULBIZA 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 Questionario de la Miocardiopatía Kansas City (KCCQ), un cuestionario auto-administrado, JULBIZA 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 JULBIZA (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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 baja 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 JULBIZA 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 JULBIZA ($n=149$) 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 JULBIZA, 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 ($p=0,0488$).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Luján
Gte. de Asuntos Regulatorios

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 JULBIZA. 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 JULBIZA, sacubitrilo y valsartán no revelaron ningún efecto a nivel genético ni cromosómico.

Deterioro de la Fertilidad

JULBIZA 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 JULBIZA 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]. JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA (24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán/Kg/día) durante 2 semanas. En este estudio, JULBIZA 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 JULBIZA 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.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Kandel

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 1152

Asesorado

IF-2017-28267917-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

El uso concomitante de JULBIZA 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 JULBIZA, 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 JULBIZA 200 mg (97/103) mg dos veces por día.

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

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

JULBIZA 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 JULBIZA.

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 JULBIZA 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 JULBIZA cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de JULBIZA 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 JULBIZA 50 mg (24/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Se recomienda precaución cuando se usa JULBIZA en éstos pacientes debido a la escasa información. (Ver: Estudios Clínicos). Duplicar la dosis de JULBIZA cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de JULBIZA 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 ($\text{FGe} = 60-90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) a moderada ($\text{FGe} = 30-60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

Ajuste de las Dosis por Insuficiencia Hepática

Se recomienda una dosis inicial de JULBIZA 50 mg (24/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B). Duplicar la dosis de JULBIZA cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de JULBIZA 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 JULBIZA 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. JULBIZA puede ser administrado con o sin alimentos. (Ver: Características farmacológicas/Propiedades)

CONTRAINDICACIONES

JULBIZA 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

JULBIZA puede causar angioedema. Durante el período doble ciego del estudio PARADIGM-HF, el 0,5% de los pacientes tratados con JULBIZA 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 JULBIZA 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.

JULBIZA 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.

ORIGINAL

JULBIZA 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 JULBIZA (Ver Reacciones Adversas). No se podrá utilizar JULBIZA 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

JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA. Durante el período doble ciego del estudio PARADIGM-HF, el 5% de los pacientes, tanto en el grupo tratado con JULBIZA 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 JULBIZA (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 JULBIZA en pacientes que desarrollan una disminución en la función renal de relevancia clínica. Se debe proceder con precaución cuando se administre JULBIZA 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, JULBIZA 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.

Hiperkalemia

ORIGINAL

A través de sus acciones sobre el SRAA, JULBIZA puede producir hiperkalemia. Durante el período doble ciego del estudio PARADIGM-HF, el 12% de los pacientes tratados con JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA. 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 JULBIZA (Ver POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION).

Toxicidad Fetal

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

El uso concomitante de JULBIZA 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 JULBIZA con un ARA II debido a que JULBIZA 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 m²).

ORIGINAL



Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta

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

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

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

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

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

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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA. Si también se está administrando un diurético, puede haber aún mayor riesgo de toxicidad del litio.

Transportadores:

ORIGINAL



El metabolito farmacológicamente activo del sacubitrilo (LBQ657) y valsartán son sustratos de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2). Por consiguiente, la coadministración de JULBIZA y un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ej.: rifampicina, ciclosporina) o 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 JULBIZA 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 JULBIZA. JULBIZA 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 JULBIZA.

Resumen de los Riesgos

Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar JULBIZA durante el embarazo (Ver: Contraindicaciones). JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA. 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.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Iminzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

2017-02-26-17-APMADERM#ANMAT

Apoderado

ORIGINAL

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 JULBIZA para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperkalemia. En los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a JULBIZA, 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 JULBIZA 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). JULBIZA 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 JULBIZA de ≥ 5 mg de sacubitrilo/5 mg de valsartán/Kg/día. Los efectos embriofetales adversos de JULBIZA 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 JULBIZA durante la organogénesis, gestación y lactancia puede afectar el desarrollo y supervivencia de las crías.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Mirtzian

Cla. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

Apoderado

21

IF-2017-28267917-APN-DERM#ANMAT

Lactancia

Resumen de los Riesgos



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 JULBIZA. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir JULBIZA 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] JULBIZA 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 JULBIZA sobre la fertilidad humana. En los estudios en los que se administró JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA de (mediana) 15 y 29 días, respectivamente, antes de ingresar al período doble ciego aleatorizado que comparó JULBIZA con enalapril. Durante el período de prueba de enalapril, se retiraron 1102 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 JULBIZA 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 JULBIZA y en 4229 pacientes tratados con enalapril. En el estudio PARADIGM-HF, los pacientes aleatorizados a la rama de tratamiento con JULBIZA 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 JULBIZA y en 516 (12,2%) de los pacientes tratados con enalapril.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la incidencia general de reacciones adversas con JULBIZA fue comparable a enalapril. El patrón de reacciones adversas concuerda con la farmacología de JULBIZA 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 JULBIZA 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.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Insirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Contructor Técnico - M.N. 11521

Apodera

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y literatura (frecuencia desconocida)



Las siguientes reacciones adversas han derivado de la experiencia post-comercialización con JULBIZA 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	JULBIZA 200mg dos veces al día (%)*	Enalapril 10 mg dos veces al día (%)*	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hiperpotasemia	11,61	14,00	Muy frecuente
Hipopotasemia	3,31	2,53	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	6,33	4,87	Frecuente
Mareo postural	0,57	0,28	Poco frecuente
Cefalea	2,45	2,51	Frecuente
Trastornos del oído y el laberinto			
Vértigo	1,45	1,40	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión arterial	17,51	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 JULBIZA. Durante el período doble ciego, la incidencia de angioedema fue superior en los pacientes tratados con JULBIZA 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 JULBIZA y de 0,5% con enalapril (Ver Advertencias).

Se informó la presencia de ortostatismo en el 2,1% de los pacientes tratados con JULBIZA en comparación con el 1,1% de los pacientes tratados con enalapril durante el período

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
IF-2010-2826709-APN-DERM#ANMAT
Apoderado

ORIGINAL

oble ciego del estudio PARADIGM-HF. Se informaron caídas en el 1,9% de los pacientes tratados con JULBIZA en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con enalapril.



Anormalidades de Laboratorio

Hemoglobina y Hematocritos

Se observaron disminuciones en la hemoglobina/hematocritos de >20% en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados tanto con JULBIZA como con enalapril durante el período doble ciego del estudio PARADIGM-HF.

Creatinina Sérica

Se observaron incrementos en la creatinina sérica de >50% en 1,4% de los pacientes en el período de prueba de enalapril y en el 2,2% de los pacientes en el período de prueba de JULBIZA. Durante el período doble ciego, aproximadamente 16% de los pacientes tratados tanto con JULBIZA como con enalapril experimentaron incrementos en la creatinina sérica de >50%.

Potasio Sérico

Se observaron concentraciones de potasio de >5,5 mEq/L en aproximadamente el 4% de los pacientes tanto en el período de prueba de enalapril como en el de JULBIZA. Durante el período doble ciego, aproximadamente el 16% de los pacientes tratados tanto con JULBIZA como con enalapril experimentaron incrementos en las concentraciones de potasio de >5,5 mEq/L.

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 JULBIZA 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 JULBIZA en los sujetos humanos. En los voluntarios sanos, se estudiaron las dosis únicas de JULBIZA 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 JULBIZA. Se deberá proporcionar un tratamiento sintomático.

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

ORIGINAL

Ante a eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano 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

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

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58.471

Elaborado en:

-Novartis Pharma Stein AG., Stein, Suiza.

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

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

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.

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

26

Novartis Argentina S.A.

Farm. Selva Imizian

Cte. de Asesoría Regulatoria

Codirector Técnico - N° 11521

Apoderado

IF-2017-28267917-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28267917-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Noviembre de 2017

Referencia: prospectos 12946-17-9 certif 58471

El documento fue importado por el sistema GEI-D 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



JULBIZA

50 mg, 100 mg & 200 mg

SACUBITRILLO/VALSARTAN

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar JULBIZA

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 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.

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de JULBIZA 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 JULBIZA 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 JULBIZA 200 mg contiene:

Sacubitrilo..... 97 mg

Valsartán..... 103 mg

Como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartan.

Novartis Argentina
 Farm. Sergio H.
 Consultas R.
 Codirector Técnico
 Apod.

ORIGINAL

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.



En este prospecto

¿Qué es JULBIZA y para qué se utiliza?

Antes y durante la toma JULBIZA

Forma de tomar JULBIZA

Posibles efectos adversos.

¿Cómo conservar JULBIZA ?

Presentaciones

¿Qué es JULBIZA y para qué se utiliza?

JULBIZA 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.

JULBIZA 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 JULBIZA ?

JULBIZA 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 JULBIZA o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte al médico o farmacéutico.

Antes y durante la toma de JULBIZA

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

JULBIZA No tome JULBIZA si usted:

- Es alérgico a sacubitrilo o valsartán o a cualquiera de los componentes de JULBIZA. 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

Novartis Argentina S.A.
Calle Corrientes 1152
Buenos Aires
Argentina

ORIGINAL

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 JULBIZA hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de este grupo de medicamentos. (Ver: Uso de otros medicamentos).

- 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 éstas situaciones, no tome JULBIZA y avise a su médico.

Tenga especial cuidado con JULBIZA

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

- JULBIZA Tiene problemas renales severos o hepáticos
- Está embarazada
- Está en periodo de lactancia o planea estarlo. Se desconoce si JULBIZA se transfiere la leche materna. Usted y su médico deberán decidir si usted tomará JULBIZA o entrará en periodo de lactancia. No puede elegir ambas opciones.
- 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 JULBIZA 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 JULBIZA.
- Su arteria renal se ha estrechado.

Uso de otros medicamentos

Antes de tomar JULBIZA, 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 JULBIZA.

Tales medicamentos pueden ser, por ejemplo:

- Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA): No tome JULBIZA 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 JULBIZA. Si ~~deja de tomar JULBIZA~~ espere

ORIGINAL

36 horas después de haber tomado la última dosis de JULBIZA 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 Antiinflamatorios No Esteroides (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.

Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos prescritos y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. El uso de JULBIZA con ciertos medicamentos puede afectarlos entre sí. El uso de JULBIZA con otros medicamentos puede causar efectos adversos serios. En especial, dígaie a su médico si usted toma:

- Suplementos de potasio o algún sustituto de la sal
- Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs)
- Litio
- Otros medicamentos para la tratar la hipertensión o problemas cardiacos tales como un IECA, ARA II o aliskireno.

Mantenga una lista de los medicamentos y muéstresela a su médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

Uso de JULBIZA con alimentos

JULBIZA puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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

30

Novartis Argentina
Farm. Sergio...
de Asuntos Repu...
IF-2017-28268041-LAPN-DEPM#ANMAT
Codirector Apoderado

ORIGINAL

Mujeres que podrían quedar embarazadas (mujeres en edad fértil)

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



Embarazo y lactancia

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

Forma de tomar JULBIZA

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

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

¿Cuándo tomar JULBIZA?

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

¿Cómo tomar JULBIZA?

Los comprimidos de JULBIZA se deben ingerir por la boca.

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

¿Durante cuánto tiempo hay que tomar JULBIZA?

Siga tomando JULBIZA todos los días mientras el médico se lo indique

Novartis Argentina
Farm. Sergio Im
Cte. de Asuntos Re
Codirector Técnico
Agrade

ORIGINAL

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



Si usted toma más JULBIZA 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 JULBIZA

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 JULBIZA

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

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, JULBIZA 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 JULBIZA si experimentó angioedema mientras tomaba JULBIZA.
- Los pacientes de población negra que toman JULBIZA pueden tener un mayor riesgo de experimentar angioedema que los pacientes de otras poblaciones.
- Las personas que han experimentado angioedema antes de tomar JULBIZA pueden tener un mayor riesgo de experimentarlo.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes:

(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 JULBIZA. Si experimenta cambios en las pruebas de la función renal, puede que necesite

Farm. Sergio Irujo
Director Técnico

ORIGINAL

una dosis menor de JULBIZA o que necesite interrumpir el tratamiento con JULBIZA 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 JULBIZA.



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

¿Cómo conservar JULBIZA?

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

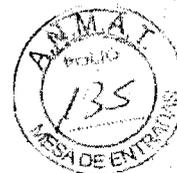
Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Novartis Argentina
Farm. Sergio
Gta. de Asunción
Codirector Técnico
Asoc.

PRESENTACION

ORIGINAL

- JULBIZA 50 mg: Envases conteniendo 30 y 50 comprimidos recubiertos.
- JULBIZA 100 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.
- JULBIZA 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°:58.471

Elaborado en:

- Novartis Pharma Stein AG., Stein, Suiza.
- Novartis Farma S.P.A. - Torre Annunziata, Italia
- Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte.Ltd., Singapur, Singapur.

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.



BPL: 10-Jul-2017- Alineado a FDA
Tracking number: 2017-PSB/GLC-0871-s

Novartis Argentina S.A.
Firma: Sergio Jeroncic
Dir. de Asuntos Regulatorios
Químico, Farmacéutico
Apod. 11/11/17



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28268041-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Noviembre de 2017

Referencia: inf pacientes 12946-17-9 certif 58471

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