



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-77093809- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-77093809- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la corrección de un error material que se habría deslizado en DI-2020-8229-APN-ANMAT#MS, por la cual se autoriza la Especialidad Medicinal denominada HIPERVAL PLUS 50 - HIPERVAL PLUS 100 y HIPERVAL PLUS 200 / VALSARTAN – SACUBITRILO (COMO SACUBITRILO SODICO), forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALSARTAN 26 mg – SACUBITRILO 24 mg (COMO SACUBITRILO SODICO), VALSARTAN 51 mg – SACUBITRILO 49 mg (COMO SACUBITRILO SODICO) y VALSARTAN 103 mg – SACUBITRILO 97 mg (COMO SACUBITRILO SODICO). Aprobado bajo el Certificado N° 59.324.

Que el error detectado recae en el artículo 2°, en la omisión de autorización del Plan de Gestión de Riesgo de la especialidad medicinal mencionada en el párrafo anterior.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en la Disposición 4622/2012.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en el artículo 2º de la Disposición DI-2020-8229-APN-ANMAT#MS, e incorporase el Plan de Gestión de Riesgo obrante en el documento IF-2020-83438057-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.324, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el Plan dce Gestión de Riesgo. Cumplido, archívese.

EX-2020-77093809- -APN-DGA#ANMAT

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.07 00:21:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.07 00:21:40 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Informe firma conjunta

Número:

Referencia: EX-2019-100803542- -APN-DGA#ANMAT- HIPERVAL PLUS- PGR

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Se considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de HIPERVAL PLUS presentado por expediente EX-2019-100803542 de HOJAS 4 a 108 con los datos que se detallan a continuación:

Nombre comercial: HIPERVAL PLUS 50 - HIPERVAL PLUS 100 - HIPERVAL PLUS 200

Ingrediente farmacéutico activo: SACUBITRILO SÒDICO - VALSARTÀN

Titular de Autorización del Registro y Comercialización: LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

Registro bajo Condiciones Especiales: No

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Indicación propuesta:

-Está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida.

-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)

Concentración/es:

IF-2020-81653398-APN-DGA#ANMAT

HIPERVAL PLUS 50: SACUBITRILO (COMO SACUBITRILO SÒDICO) 24 mg -VALSARTÁN 26 mg

HIPERVAL PLUS 100: SACUBITRILO (COMO SACUBITRILO SÒDICO) 49 mg - VALSARTÁN 51 mg

HIPERVAL PLUS 200: SACUBITRILO (COMO SACUBITRILO SÒDICO) 97 mg – VALSARTÁN 103 mg

Origen del producto: Sintético o semisintético.

País de Origen: ARGENTINA

Vía de administración: vía oral.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Cuestiones de seguridad

Riesgos importantes identificados

- Hipotensión arterial
- insuficiencia renal
- Hipercaliemia
- Angioedema
- Toxicidad embrio-fetal/Letalidad

Riesgos potenciales importantes

- Lactancia
- Hepatotoxicidad
- Impedimentos cognitivos
- interacción medicamentosa con estatinas
- Trombocitopenia
- Neutropenia

Información faltante

- Uso en poblaciones pediátricas
- Pacientes con insuficiencia renal severa
- Pacientes que no hayan utilizado anteriormente Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II

Contenido del Plan de Gestión de Riesgo

IF-2020-81653398-APN-DGA#ANMAT

1) Actividades de Farmacovigilancia

a) Farmacovigilancia de Rutina

b) Farmacovigilancia Adicional

- El registro de las sospechas de reacciones adversas que ocurran con las especialidades medicinales comercializadas en el país;
- Reportes expeditivos y completos a la ANMAT según requerimientos de la Disposición Numero 5358/12
- Notificaciones espontaneas
- Eventos supuestamente Atribuibles a Vacunas e Inmunizaciones /ESAVI)
- Errores de medicación
- Reclamos asociados a la calidad del producto
- Eventos adversos de estudio post- comercialización
- La comunicación de todas las sospechas de reacciones adversas ocurridas nacional e internacionalmente en los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS)
- Los seguimientos de los reportes garantizando la información necesaria y empleando cuestionarios/listados de valoración específicos (de producto o evento)
- Revisión de la literatura local para el reporte de reacciones adversas ocurridas en las especialidades medicinales comercializadas en el país
- El entrenamiento del equipo y de los colaboradores de la filial. Además se realizan capacitaciones anuales para todo el personal e inducciones al nuevo personal en cuanto al reporte de eventos adversos, generalidades de PGR y conceptos de Farmacovigilancia para asegurar la recepción y el manejo adecuado de la información
- La generación, actualización y cumplimiento de procedimientos locales y globales operativos que describen las actividades de Farmacovigilancia.
- Estudios clínicos
- Material educativo
- IPAS
- Análisis de cambios en las Preocupaciones de seguridad/riesgos: cambios en las especificaciones de seguridad.
- Cuestionarios/listas de verificación

2) Actividades de Minimización de Riesgo

a) Rutina: Prospecto e Información para el paciente

b) Adicionales:

COMENTARIO: Se deberán presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Buenos Aires, 18 de febrero de 2020

EX-2019-100803542-APN-DGA#ANMAT

Ref.: Autorización Plan de Gestión de Riesgo

Producto: HIPERVAL PLUS

Lab: LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

MESA DE ENTRADAS, SALIDAS Y NOTIFICACIONES DE ANMAT:

IF-2020-81653398-APN-DGA#ANMAT

Cítese al laboratorio a fin de comunicarle que se adjunta el informe de aceptación del PGR de HIPERVAL PLUS 50 – 100 - 200 / SACUBITRILO (COMO SACUBITRILO SÒDICO) 24 mg -VALSARTÁN 26 mg; SACUBITRILO (COMO SACUBITRILO SÒDICO) 49 mg - VALSARTÁN 51 mg; SACUBITRILO (COMO SACUBITRILO SÒDICO) 97 mg – VALSARTÁN 103 mg

Así mismo deberán de presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Cumplido envíe a guarda transitoria

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Buenos Aires, 18 de febrero de 2020

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.18 15:36:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.18 15:46:54 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.18 16:11:05 -03:00

IF-2020-81653398-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.18 16:11:36 -03:00



PLAN DE GESTION DE RIESGO: HIPERVAL® PLUS

Información del producto

Nombre comercial	HIPERVAL® PLUS
Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA)	SACUBITRILO SÓDICO/VALSARTÁN
Grupo farmacoterapéutico (Código ATC)	C09DX04
Nombre del Titular de Autorización del Registro (TAR)	Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Fecha y primer país de lanzamiento	NC
Países en los que se comercializa actualmente	NC
Fecha de presentación del PGR	11 de noviembre de 2019
Versión nº	01

Breve descripción del producto (clase química, mecanismo de acción, etc.)	<p>SV es un antagonista de la Angiotensina II, otras combinaciones.</p> <p>SV contiene un inhibidor de la neprilisina, sacubitrilo y un bloqueante del receptor de angiotensina II, valsartán. SV 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 SV 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.</p>
--	--

	<p>Los PN(s) ejercen sus efectos mediante la activación de los receptores presentes en las membranas celulares que están acoplados a una guanililciclase, 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 anti hipertróficos 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, mala adaptación del remodelado cardiovascular.</p> <p>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.</p>
<p>Indicación(es) (aprobada y/o propuesta)</p>	<p>SV está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida.</p> <p>SV 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).</p>
<p>Posología (aprobada y/o propuesta)</p>	<p>El uso concomitante de SV con un inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) está contraindicado debido al riesgo potencial de angioedema.</p> <p>Si se cambia de un IECA a SV se deberá dejar transcurrir un período de lavado de 36 horas entre la administración de los dos fármacos (Ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas).</p>

	<p>La dosis de mantenimiento objetivo de SV 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg) dos veces por día.</p> <p>La dosis inicial recomendada es SV 100 (Sacubitrilo 49 mg/Valsartán 51 mg) dos veces por día.</p> <p>Duplicar la dosis de SV luego de 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de SV 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg) mg dos veces por día, según la tolerancia del paciente.</p> <p>SV no se debe coadministrar con un ARA debido a su actividad como bloqueante de los receptores de la angiotensina II (Ver: Advertencias y Precauciones e Interacciones)</p> <p>Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hipercalcemia, disfunción renal), se debe evaluar la posibilidad de ajustar la dosis de la comedicación o de reducir transitoriamente la dosis de SV.</p> <p><i>Ajuste de las Dosis para los Pacientes que no reciben ningún IECA ni ARA II o que recibieron dosis bajas de estos agentes previamente</i></p> <p>Se recomienda una dosis inicial de SV 50 (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 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 SV cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de SV 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.</p>
--	---

	<p>Ajuste de la dosis por Insuficiencia renal grave Se recomienda una dosis inicial de SV 50 (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa eGFR <30 mL/min/1,73 m²). Se recomienda precaución cuando se usa SV en estos pacientes debido a la escasa información. Duplicar la dosis de SV cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de SV 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.</p> <p>No se necesita realizar ningún ajuste de la dosis inicial por insuficiencia renal leve (FGe=60-90 mL/1,73 m²) a moderada (FGe=30-60 mL/min/1,73 m²)</p> <p>Ajuste de las dosis por Insuficiencia hepática Se recomienda una dosis inicial de SV 50 (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B). Duplicar la dosis de SV cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de SV 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.</p> <p>No se necesita realizar ningún ajuste de la dosis inicial por insuficiencia hepática leve. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación Child-Pugh C) dado que no se han llevado a cabo estudios en estos pacientes.</p> <p>Pacientes pediátricos No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de SV en pacientes menores de 18 años.</p> <p>Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.</p>
--	---



Forma farmacéutica y concentración(es)	HIPERVAL® PLUS 50 SACUBITRILO 24 mg/VALSARTÁN 26 mg HIPERVAL® PLUS 100 SACUBITRILO 49 mg/VALSARTÁN 51 mg HIPERVAL® PLUS 200 SACUBITRILO 97 mg/VALSARTÁN 103 mg
---	---



1. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO

1.1. Preclínico

1.1.1. Resumen de los hallazgos de seguridad preclínicos

Toxicidad

Se realizaron estudios de toxicidad de dosis única con sacubitrilo en ratones y ratas. Sacubitrilo fue bien tolerado en ratones y ratas con dosis letales después de la administración oral > 2000 mg / kg y > 500 mg / kg después de la administración intra-peritoneal.

Toxicidad a dosis repetidas

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis repetidas con LCZ696 en ratones de hasta 13 semanas, en ratas de hasta 26 semanas y monos cynomolgus hasta 39 semanas y con sacubitrilo en ratas hasta 26 semanas y en títies hasta 52 semanas.

Un riesgo teórico asociado con la inhibición de la NEP se relaciona con los efectos sobre el metabolismo de A β y la potencial acumulación de A β en el cerebro. La enfermedad de Alzheimer está asociada con la presencia de placas A β en el cerebro.

En un estudio de 2 semanas en el que se midió A β en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en monos cynomolgus, se encontró que LCZ696 redujo el aclaramiento proteolítico de A β en el SNC (A β total así como las isoformas 37, 38, 40 y 42), sin efecto sobre el contenido total de amiloide total en el cerebro. No se encontraron pruebas de placas amiloides relacionadas con LCZ696 en las secciones del cerebro de monos cynomolgus en el estudio de 39 semanas. La presencia o ausencia de amiloide o material de placa se determinaron cualitativamente en base a la tinción inmunohistoquímica, pero el contenido de amiloide no fue cuantificado. En un estudio clínico en el que se midió A β en LCR de voluntarios humanos durante dos semanas, se observó un aumento de A β 38 pero no de A β 40 y A β 42.

Se observaron efectos en el tracto gastrointestinal luego de los tratamientos con LCZ696 y sacubitrilo. En estudios en ratas y ratones con LCZ696, se observó inflamación mixta de células del estómago, con erosión del estómago en el estudio de 26 semanas en ratas. En estudios con sacubitrilo, se observó dilatación glandular en el estómago y duodeno en monos títies, se observó hiperplasia y/o hiperqueratosis en el estómago en monos títies y ratas y en un estudio con ratas a dosis alta se observó ulceración del estómago. Ambos LCZ 696 y sacubitrilo indujeron diarrea y emesis en monos y distensión abdominal en ratas y ratones. En varios roedores, se observó respiración dificultosa la cual, pareció correlacionarse con distensión abdominal. La irritación gastrointestinal



puede ser un efecto de la inhibición NEP, pero es más probable que la irritación local por LCZ696 tenga que ver.

Se observó disminución del peso del corazón en todas las especies de animales. Esto se considera debido a la disminución de presión sanguínea y por consiguiente, una menor carga de trabajo cardíaca, relacionada con el efecto farmacológico.

Síntomas clínicos relacionados al SNC

En ratones y ratas tratados con LCZ696, se observaron algunos síntomas clínicos relacionados a los posibles efectos en el SNC. Estos comprendieron actividad locomotora aumentada o disminuida, agresión, hipersensibilidad al tacto, espasmos y alteración del reflejo de corrección. Generalmente, estos hallazgos ocurrieron ante la exposición a niveles por debajo de la exposición clínica objeto, ambos en términos de ABC y C_{máx}. Sin embargo, la relevancia clínica de los hallazgos en el SNC en ratas y ratones fueron desestimados de acuerdo a la falta de hallazgos de seguridad en estudios de seguridad farmacológicos así como también la falta de balance en eventos del SNC y un estudio pivotal en pacientes. Se acordó que no se han identificado al presente, señales no clínicas en el SNC.

Glándula tiroides

En el estudio de 52 semanas en monos tíes con sacubitrilo, se observaron pesos de tiroides moderadamente más bajos en machos a > 25 mg / kg. Este cambio en el peso del órgano se correlacionó con hallazgos microscópicos de reducción leve a moderada en coloide. Las hembras mostraron hallazgos microscópicos similares, aunque el peso de la tiroides mostró un aumento en comparación con los controles. Cambios histopatológicos adicionales (hiperplasia folicular, atrofia folicular) fueron observados en animales individuales. Los hallazgos de disminución del peso tiroideo y reducción del coloide no fueron reversibles en hombres con dosis altas (200 mg / kg). Basado en la ausencia de hallazgos similares en otras especies, se argumenta que los efectos tiroideos observados en los monos tíes machos son probablemente de naturaleza incidental. Dado que AHU377 no demostró un potencial de unión fuera del objetivo, cualquier efecto relacionado con el tratamiento probablemente se deba a la inhibición de neprilisina. AHU377, sin embargo, es un inhibidor mucho más débil de la neprilisina en comparación con LBQ657. Por lo tanto, una mayor exposición a AHU377 en relación con LBQ657 en monos tíes no se considera que sea de importancia toxicológica.

También destaca la falta de desequilibrio entre LCZ696 y el tratamiento con enalapril en pacientes, respecto a los niveles de TSH y otros PT relacionados con eventos tiroideos.

En vista de la clara relación dosis-respuesta de los hallazgos de tiroides en los hombres, es difícil descartar estos efectos como incidentales. Por otro lado, los grupos resultaron bastante pequeños (5 animales por grupo) y en hembras la incidencia de coloide reducido fue similar entre los controles y los grupos de



animales tratados. Así, pareciera que los efectos observados representa una mejora de un fenómeno de patología de fondo ya existente. Es posible que lo monos títes machos puedan ser más sensibles a este efecto. Se acuerda que al momento de un balance, la ausencia de hallazgos de la glándula tiroides en otras especies no clínicas y la falta de señal clínica, avale la noción de que los efectos en la tiroides de machos de mono títi a los que se les haya administrado AHU377 no son relevantes para la situación clínica.

Se observó agotamiento / involución linfocítica del timo en ratas y monos tratados con LCZ696 y en una rata a estudiar con sacubitrilo. De lo contrario, no se observaron efectos que afecten al sistema inmunitario.

Los efectos conocidos de valsartán en estudios de repetición de dosis fueron hipertrofia de células yuxtglomerulares/hiperplasia en el riñón, aumento de BUN y reducción en los parámetros de conteo de glóbulos rojos.

Genotoxicidad

No se encontró evidencia de genotoxicidad en un paquete extenso de pruebas en las cuales ambos LCZ696 y sacubitrilo fueron evaluados. (Pruebas de Ames, pruebas de aberración cromosómica *in vitro* y pruebas de micronúcleos de rata *in vivo*)

Carcinogenicidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad con sacubitrilo en ratas y ratones a lo largo de dos años. No se encontró evidencia de potencial carcinogénico.

Toxicidad reproductiva

Se llevaron a cabo estudios de fertilidad con LCZ696 y sacubitrilo en ratas. No se encontraron efectos en la fertilidad ni en machos ni en hembras. La exposición estimada (basándose en la ABC en estudios a dosis repetidas) se encontró por debajo de la exposición en humanos en el estudio con LCZ696 y hasta 1.5 veces la exposición humana en el estudio con sacubitrilo.

Se realizaron estudios de desarrollo embriofetal con LCZ696 y sacubitrilo. LCZ696 fue embiotóxico en ratas a > 100 mg/kg y en conejos a > 10 mg/kg. En el estudio en conejos con LCZ696, se observó disminución de peso fetal, resorpciones tardías, disminución viable del feto, abortos, nacimiento prematuro, osificación incompleta, hidrocefalia (probablemente por el efecto de valsartán) y ausencia de vesículas (incidencia 3 de 3 camadas; incidencia grupo control 0) en presencia de toxicidad materna. En adición, 3 fetos a 3 mg de LCZ696/kg (de 3 camadas diferentes) mostraron malformaciones múltiples viscerales que afectan principalmente el corazón.

Se requirió la discusión de hallazgos cardiovasculares en conejos en el contexto con lo que se conoce acerca de objetivos farmacológicos de valsartán y sacubitrilo, especialmente sus roles en el desarrollo cardíaco embriofetal. No fue posible concluir respecto al potencial teratogénico de LCZ696. Se pudo concluir que no se demuestra convincentemente que los hallazgos cardiovasculares en



el estudio en conejos con LCZ696 no estén relacionados con la farmacología del compuesto, particularmente valsartán. Basándose en la cantidad limitada de datos publicados, el rol del sacubitrilo parecería ser menos posible.

Los estudios de desarrollo embrionario en sacubitrilo solamente mostraron toxicidad embrionaria y malformaciones esqueléticas en conejos a dosis maternas de 500 mg/kg. No se observó evidencia de toxicidad embrionaria o teratogenicidad en ratas tratadas con sacubitrilo.

Un estudio pre y post natal de desarrollo se realizó en ratas con sacubitrilo. Más allá de la reducción de peso en cachorros F1 en el grupo de dosis alta, el sacubitrilo no afectó el desarrollo pre y post natal. La exposición máxima fue 2 veces la exposición humana en base al ABC.

Los estudios de toxicidad juveniles fueron realizados con sacubitril y valsartán en ratas. El tratamiento de las ratas juveniles con sacubitrilo indujo la disminución del tamaño, densidad y resistencia de los huesos. Los efectos en el hueso comenzaron a exposiciones por debajo la exposición en el ser humano, comparado con el ABC de un adulto humano. El mecanismo posible atrás de este efecto no fue aclarado. En un estudio de hueso de 13 semanas en ratas adultas, hubo una observación de disminución de contenido mineral del hueso en la espina lumbar. Los valores absolutos del tamaño del hueso y contenido mineral y densidad mineral no fueron afectados en ratas adultas. Los efectos farmacológicos de valsartán en el riñón que llevaron a la hipertrofia de células yuxtglomerulares/hiperplasia en animales adultos, parecieron ser exagerados en animales jóvenes llevando a nefropatía tubular, algunas veces acompañadas por necrosis epitelial tubular no reversible. Esto ocurrió a exposiciones por debajo de la exposición humana basándose en el ABC adulto de valsartán.

Tolerancia local

El sacubitrilo no fue irritante para la piel del conejo. El sacubitrilo fue irritante para los ojos del conejo. El sacubitrilo resultó un sensibilizador débil en el ensayo de nódulo linfático en ratones.

Otros estudios de toxicidad

Ni LCZ696, ni sacubitrilo, ni LBQ657 ni valsartán absorben la luz UV-A y respecto al rango de la luz UV-B una pequeña disminución en la absorción fue detectada solamente bajo los 300 nm. Por consiguiente, no se llevaron a cabo estudios de fototoxicidad.

Toxicología

En estudios de dosis repetidas, LCZ696 y sacubitrilo fueron bien tolerados, aparte de los efectos de peso del corazón, parámetros de glóbulos rojos y riñones, conocidos por estar relacionados a la acción farmacológica (efectos farmacológicos exagerados y compensación fisiológica) y solo se consideró la



irritación gastrointestinal como toxicidad órgano diana. Estudios específicos revelaron sin embargo, algunos temas relevantes:

Se notó desde la acción farmacológica de LCZ696 y de resultados de un estudio de dos semanas en monos que LCZ696 es capaz de disminuir la degradación amiloidea, incluyendo A β 40 y A β 42. No se encontraron efectos en el contenido total de amiloidea en el cerebro. La duración del estudio, sin embargo, fue de dos semanas solamente y no se esperó en este período de tiempo un efecto significativo en el contenido total de amiloidea. En un estudio de 39 semanas en monos, no se encontró evidencia de placas relacionadas al tratamiento, en el cerebro. No obstante, desde que no se realizó una comparación cuantitativa de contenido de amiloidea al principio y al final del estudio, no fue posible excluir los pequeños aumentos en el contenido de amiloidea. Se consideró imposible obtener más certeza respecto a este tema con más datos no-clínicos.

Conclusiones

Respecto a la toxicidad, se identificaron temas de seguridad potenciales. No puede excluirse de los datos no clínicos el riesgo potencial de disminución de la degradación de amiloidea, incluyendo A β 40 and A β 42.

Se observaron anomalías cardiovasculares (principalmente cardiomegalia) en fetos de conejos a dosis maternas no tóxicas. Un pequeño aumento en dos variaciones esqueléticas (esternbra deforme, osificación esternbra bipartita) se observó en conejos a una dosis de 4.9 mg de sacubitrilo/5.1 mg de valsartán/kg/día.

Además, se identificaron eventos adversos en hueso y riñón como riesgos potenciales en caso de uso pediátrico. En ratas jóvenes tratadas con sacubitrilo (días 7 a 70 postnatal), hubo una reducción en el desarrollo de la masa ósea relacionada con la edad, desarrollo y alargamiento óseo. Un estudio en ratas adultas mostró solo un efecto inhibitorio transitorio mínimo sobre la densidad mineral ósea pero no en ningún otro parámetro relevante para el crecimiento óseo. Esto no sugirió algún efecto de sacubitrilo en huesos en pacientes adultos bajo condiciones normales sin embargo, una leve interferencia transitoria de sacubitrilo con la fase temprana de curación de fracturas en adultos no pudo ser excluido. Aunque estos riesgos no fueron relevantes para la indicación actual, pueden volverse relevantes en caso de una futura indicación pediátrica. La evidencia de los efectos en hueso en animales adultos fue débil; sin embargo un evento adverso potencial en caso de por ejemplo, la recuperación de daño de hueso en animales adultos no puede ser excluido.

En conclusión, los datos no clínicos (incluyendo estudios con sacubitrilo y valsartán y/o LCZ696) basándose en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y fertilidad, avalan el uso seguro y efectivo de LCZ696 en humanos.



Problema de seguridad (a partir de los estudios pre-clínicos)	Relevancia para el uso humano
Toxicidad a dosis repetidas	
Líquido cefalorraquídeo	Se encontró que LCZ696 redujo el aclaramiento proteolítico de A β en el SNC (A β total así como las isoformas 37, 38, 40 y 42), sin efecto sobre el contenido total de amiloide total en el cerebro.
Medición de A β en LCR	Se observó un aumento de A β 38 pero no de A β 40 y A β 42.
Tracto gastrointestinal	<p>Se observó inflamación mixta de células del estómago, con erosión del estómago en estudio de 26 semanas en ratas.</p> <p>En estudios con sacubitrilo, se observó dilatación glandular en el estómago y duodeno en monos títes. Se observó hiperplasia y/o hiperqueratosis en el estómago en monos títes y ratas y en un estudio con ratas a dosis alta se observó ulceración del estómago.</p> <p>Ambos LCZ 696 y sacubitrilo indujeron diarrea y emesis en monos y distensión abdominal en ratas y ratones. En varios roedores, se observó respiración dificultosa la cual, pareció correlacionarse con distensión abdominal.</p>
Peso del corazón	Se observó disminución del peso del corazón en todas las especies de animales. Esto se considera debido a la disminución de presión sanguínea y por consiguiente, una menor carga de trabajo cardíaca, relacionada con el efecto farmacológico.
Glándula tiroides	En el estudio de 52 semanas en monos títes con sacubitrilo, se observaron pesos de tiroides moderadamente más bajos en machos a > 25 mg / kg. Este cambio en el peso del órgano se correlacionó con hallazgos microscópicos de reducción leve a moderada en coloide. Las hembras mostraron hallazgos microscópicos similares, aunque el peso de la tiroides mostró un aumento en comparación con los controles.



Cambios histopatológicos adicionales	Hiperplasia folicular, atrofia folicular
Sistema inmunitario	Se observó agotamiento / involución linfoide del timo en ratas y monos tratados con LCZ696 y en una rata a estudiar con sacubitrilo.
Hiperplasia en el riñón, y	Efectos conocidos de valsartán en estudios de repetición de dosis
Hipertrofia de células yuxtaglomerulares	Efectos conocidos de valsartán en estudios de repetición de dosis
Aumento de Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	Efectos conocidos de valsartán en estudios de repetición de dosis
Reducción en los parámetros de conteo de glóbulos rojos.	Efectos conocidos de valsartán en estudios de repetición de dosis
Toxicidad reproductiva	
Embriotoxicidad	LCZ696 fue embiotóxico en ratas a > 100 mg/kg y en conejos a > 10 mg/kg
Disminución de peso fetal Resorciones tardías Disminución viable del feto Abortos Nacimiento prematuro Osificación incompleta Ausencia de vesículas Toxicidad materna Malformaciones múltiples viscerales que afectan el corazón	Hallazgos en estudio en conejos con LCZ696
Hidrocefalia	Hallazgos en estudio en conejos con LCZ696: Probablemente por el efecto de valsartán.
Toxicidad embriofetal y malformaciones esqueléticas	Los estudios de desarrollo embriofetal en conejos a dosis maternas de 500 mg/kg.
Toxicidad del desarrollo	
Densidad y resistencia de los huesos.	Estudio en ratas juveniles: Los efectos en el hueso comenzaron a exposiciones por bajo la exposición en el ser humano, comparado con el ABC de un adulto humano. El mecanismo posible atrás de este efecto no fue aclarado. En un estudio de hueso de 13 semanas en ratas adultas, hubo una observación de disminución de contenido mineral del hueso en la espina lumbar. Los valores absolutos del tamaño del hueso y contenido mineral y densidad mineral no fueron afectados en ratas adultas.



	<p>Se identificaron eventos adversos en hueso y riñón como riesgos potenciales en caso de uso pediátrico. En ratas jóvenes tratadas con sacubitrilo (días 7 a 70 postnatal), hubo una reducción en el desarrollo de la masa ósea relacionada con la edad, desarrollo y alargamiento óseo.</p> <p>Aunque estos riesgos no fueron relevantes para la indicación actual, pueden volverse relevantes en caso de una futura indicación pediátrica.</p> <p>La evidencia de los efectos en hueso en animales adultos fue débil; sin embargo un evento adverso potencial en caso de por ejemplo, la recuperación de daño de hueso en animales adultos no puede ser excluido.</p>
<p>Nefropatía tubular, algunas veces acompañadas por necrosis epitelial tubular no reversible</p>	<p>Los efectos farmacológicos de valsartán en el riñón que llevaron a la hipertrofia de células yuxtaglomerulares/hiperplasia en animales adultos, parecieron ser exagerados en animales jóvenes. Esto ocurrió a exposiciones por debajo de la exposición humana basándose en el ABC adulto de valsartán.</p>

1.2. Clínico

1.2.1. Limitaciones de la base de datos de seguridad

1.2.1.1. Exposición en ensayos clínicos

Pacientes en 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)

SV no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Insuficiencia 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



mL/min/1,73 m² ≤ FGe < -90 mL/min/1,73 m²), 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 sacubitrilo-valsartán a esta población, debido a la limitada información.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis, pero dado que LBQ657 y valsartán tienen alta unión a proteínas plasmáticas y, es improbable que se eliminen eficazmente mediante diálisis.

Insuficiencia 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 sacubitrilo-valsartán 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 sacubitrilo-valsartán en pacientes con disfunción hepática severa, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Grupos étnicos

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

1.2.1.2. Exposición post-comercialización

No Corresponde

1.2.2. Poblaciones no estudiadas en fases pre-autorización

Uso en pacientes pediátricos

SV no ha sido estudiado en pacientes pediátricos; por consiguiente, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal severa

Hay muy pocos datos disponibles respecto al uso de **SV** en pacientes con insuficiencia renal severa. Por consiguiente, se deberá tener cuidado especial y realizar chequeos regulares del funcionamiento de los riñones al utilizar **SV**.



Uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueador del receptor de angiotensina en pacientes naive.

Solo unos pocos pacientes con insuficiencia cardíaca (acerca de 75) que no utilizaron previamente medicamentos ACEI o ARB fueron incluidos en estudios. La seguridad y tolerabilidad de **SV** en estos pacientes fue generalmente similar a otros pacientes tratados con **SV**.

1.2.3. Reacciones adversas

1.2.3.1. Nueva información de seguridad desde la última presentación del PGR (para los documentos actualizados)

No corresponde

1.2.3.2. Descripción de los riesgos identificados y potenciales importantes

Riesgo identificado	Presión arterial baja (hipotensión)
Frecuencia y seriedad del riesgo	En un estudio, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales en >20 mmHg) en un 17.6% y 4.76% de los pacientes tratados con SV comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	Los síntomas de presión arterial baja son muy comunes. Estos ocurren en más de 1 de 10 pacientes tratados con SV .
Factores / grupos de riesgo	1- Los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, tales como los pacientes con depleción del volumen y/o de sal (por ejemplo, aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), presentan un mayor riesgo. 2- En los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a SV si se produce oliguria o hipotensión, se deberá evaluar la presión arterial y la perfusión renal
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	1- Se deberá corregir la depleción del volumen o de sal antes de administrar SV o comenzar con una dosis menor. Si se produce hipotensión, se deberá considerar el ajuste de la dosis de diuréticos, de los fármacos

	<p>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 SV temporariamente. En general, no es necesario interrumpir el tratamiento.</p> <p>2- En los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a SV si se produce oliguria o hipotensión, se deberá evaluar la presión arterial y la perfusión renal.</p>
Fuente de la evidencia	EMA/660174/2015 Summary of the risk management plan (RMP) for Entresto® (sacubitrilo/valsartan) – Página 2 Prospecto Hiperval® Plus

Riesgo identificado	Insuficiencia renal
Frecuencia y seriedad del riesgo	En estudios de farmacocinética 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 mL/min/1,73 m ² ≤ FG < 90 mL/min/1,73 m ²), el ABC del LBQ657 era 2.7 veces mayor.
Frecuencia de los resultados	En un estudio clínico se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con SV y en un 11.5% de los pacientes tratados con enalapril.
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	Esta reducción de función en los riñones es muy común en más de 1 de 10 pacientes que tomen SV .
Factores / grupos de riesgo	Los pacientes con diabetes o aquellos con reducción moderada a severa en el funcionamiento de los riñones no deben tomar SV con aliskiren, un medicamento para la presión arterial. No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis, pero dado que LBQ657 y valsartán tienen alta unión a proteínas plasmáticas y, es improbable que se eliminen eficazmente mediante diálisis.
Mecanismos posibles	Como consecuencia de la inhibición de Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), se pueden anticipar disminuciones en la función renal en individuos susceptibles tratados con SV . 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.
Posibilidad de ser evitado	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 SV a esta población, debido a la limitada información. Se recomienda una dosis inicial de SV 50 (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa eGFR <30 mL/min/1,73 m ²). No se necesita realizar ningún ajuste de la dosis inicial por insuficiencia renal leve (FGe=60-90 mL/1,73 m ²) a moderada (FGe=30-60 mL/min/1,73 m ²).
Fuente de la evidencia	EMA/660174/2015 Summary of the risk management plan (RMP) for Entresto® (sacubitrilo/valsartan) – Página 2. Prospecto Hiperval® Plus

Riesgo identificado	Hipercalemia (Nivel elevado de potasio en sangre)
Frecuencia y seriedad del riesgo	Un nivel de potasio alto en sangre es muy común y suele ocurrir en 1 de cada 10 pacientes tratados con SV .
Frecuencia de los resultados	En un estudio de farmacovigilancia en el que 8845 personas fueron expuestas a SV , la hipercaliemia resultó entre las reacciones adversas más frecuentes (n = 6,6%) ¹
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	El uso de SV puede incrementar el nivel de potasio en sangre.
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Los medicamentos que incrementa el nivel de potasio (diuréticos ahorradores de potasio y suplementos con potasio) deben ser utilizados con cuidado al tomar SV . Si aumenta el nivel de potasio en sangre, se debe administrar una dosis adecuada para

	<p>ajustar los medicamentos que se toman al mismo tiempo, tomar medidas como por ejemplo la reducción de la cantidad de alimentos que contengan potasio o reducir la dosis de SV por un período corto.</p> <p>Se sugiere realizar controles periódicos de potasio sérico, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo como una reducción severa en el funcionamiento de los riñones. Diabetes o una dieta alta en potasio.</p>
Fuente de evidencia	<p>EMA/660174/2015 Summary of the risk management plan (RMP) for Entresto® (sacubitrilo/valsartan) – Página 2 Prospecto Hiperval® Plus 1: Moulis, F., Rousseau, V., Chebane, L. et al. Serious adverse drug reactions with sacubitril/valsartan Entresto®: a French pharmacovigilance survey Eur J Clin Pharmacol (2018). https://doi.org/10.1007/s00228-018-2460-2</p>

Riesgo identificado/Potencial	Angioedema
Frecuencia y seriedad del riesgo	Estas reacciones ocurren en la traquea pueden desencadenar en la muerte si no se brinda tratamiento urgente.
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	SV puede dar como resultado una reacción con rápida hinchazón de los tejidos profundos en el rostro, labios y lengua. Estas reacciones son poco comunes y ocurren en menos de 1 de 100 pacientes tratados con SV .
Factores / grupos de riesgo	Los pacientes de raza negra tienen mayor probabilidad de desarrollar angioedema.
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	<p>SV no debe ser tomado con inhibidores ACE (por ejemplo enalapril, lisinopril y ramipril) los cuales son utilizados para tratar hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca. Estas medicinas pueden causar angioedema y su uso con SV incrementa el riesgo.</p> <p>Los pacientes que tomen un inhibidor ACE no deben iniciar tratamiento con SV por al menos 36 horas luego de la última dosis de un inhibidor ACE.</p> <p>Los pacientes que hayan tenido angioedema mientras tomaban un inhibidor ACE o</p>



	<p>bloqueador de receptor de angiotensina II no deben tomar SV.</p> <p>SV debe ser utilizado con especial cuidado en pacientes que hayan tenido angioedema. Si el angioedema ocurre, el paciente debe ser tratado inmediatamente.</p> <p>No debe volver a tomarse SV.</p>
Fuente de evidencia	Entresto®-epar-risk-management-plan-summary_en – Página 2 Prospecto Hiperval® Plus

Riesgo identificado	Toxicidad embriofetal/Letalidad
Frecuencia y seriedad del riesgo	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% y de 15-20%, respectivamente
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	En animales, SV ha causado daño serio y permanente incluyendo la muerte de cachorros no nacidos en el vientre. Han habido reportes de heridas en el recién nacido cuando mujeres embarazadas tomaron valsartán (componente activo de SV).
Factores / grupos de riesgo	Mujeres embarazadas.
Mecanismos posibles	-
Posibilidad de ser evitado	Debe detenerse la toma de SV antes del embarazo o tan pronto como se haya descubierto el embarazo. El medicamento no se recomienda en estadios tempranos de del embarazo y no deben ser tomado luego del tercer mes de embarazo dado que puede causar serios daños al bebé.
Fuente de evidencia	Entresto®-epar-risk-management-plan-summary_en – Página 3 Prospecto Hiperval® Plus



Riesgo potencial	Lactancia
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	En estudios con animales, el crecimiento normal y supervivencia de recién nacidos se vio afectada cuando la madre recibió la sustancia activa de SV . No se recomienda SV en madres que se encuentren en período de lactancia.
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	SV pasa de la leche materna al recién nacido.
Posibilidad de ser evitado	-
Fuente de evidencia	Entresto®-epar-risk-management-plan-summary_en – Página 3 Prospecto Hiperval® Plus

Riesgo potencial	Hepatotoxicidad
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	Los datos de estudios clínicos no sugieren la posibilidad de que SV cause daño al hígado.
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	El metabolismo hepático muy limitado (es decir, descomposición por el hígado) de sustancias activas individuales en SV , sugiere un bajo riesgo de lesión hepática. Los estudios en animales tampoco plantean preocupaciones sobre el daño hepático con SV .
Posibilidad de ser evitado	-
Fuente de evidencia	Entresto®-epar-risk-management-plan-summary_en – Página 3 y 4 Prospecto Hiperval® Plus

Riesgo potencial	Impedimentos cognitivos
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	En pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca crónica, se conoce que las habilidades mentales se ven afectadas frecuentemente. No se conoce si el tratamiento con SV tiene un efecto de aumento o disminución de las habilidades mentales y de ser así, por cuánto.
Factores / grupos de riesgo	-



Mecanismos posibles	
Posibilidad de ser evitado	-
Fuente de evidencia	Entresto®-epar-risk-management-plan-summary_en – Página 4

Riesgo potencial	Interacción medicamentosa con estatinas
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	Las estatinas (atorvastatina, simvastatina) son utilizadas para disminuir los niveles de colesterol. SV puede incrementar los niveles de medicamentos que contengan estatinas en el cuerpo, llevando a eventos adversos. Por consiguiente, se debe tener especial cuidado al utilizar SV junto con estatinas.
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	Datos obtenidos <i>in vitro</i> indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, SV puede aumentar la exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas.
Posibilidad de ser evitado	-
Fuente de evidencia	Entresto®-epar-risk-management-plan-summary_en – Página 4 Prospecto Hiperval® Plus

Riesgo potencial	Disminución del conteo de plaquetas (Trombocitopenia)
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	Las plaquetas juegan un rol importante en la coagulación de la sangre. El tratamiento con SV puede reducir el conteo de plaquetas y de esta manera disminuir la habilidad del paciente para la cicatrización e incrementar el riesgo de sangrado excesivo. La trombocitopenia es parte de las reacciones adversas medicamentosas del valsartán.
Posibilidad de ser evitado	-
Fuente de evidencia	Entresto®-epar-risk-management-plan-summary_en – Página 4



Riesgo potencial	Disminución de glóbulos blancos (Neutropenia)
Frecuencia y seriedad del riesgo	-
Frecuencia de los resultados	-
Antecedentes de incidencia / prevalencia en la población objetivo	-
Factores / grupos de riesgo	-
Mecanismos posibles	Los neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos, forman parte de la defensa del cuerpo de infecciones. El tratamiento con SV puede disminuir el conteo de neutrófilos en la sangre.
Posibilidad de ser evitado	-
Fuente de evidencia	Entresto®-epar-risk-management-plan-summary_en – Página 4

1.2.4. Interacciones con otros medicamentos, alimentos, Fitoterapéuticos

Sustancia con la que existe interacción	Inhibidores de la ECA
Efecto de la interacción	El uso concomitante de SV con inhibidores de la ECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina (NEP) y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. SV no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento con inhibidores de la ECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de SV .
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, Página 6
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	La inhibición concomitante de neprilisina (NEP) y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema.
Discusión	-



Sustancia con la que existe interacción	Aliskireno
Efecto de la interacción	El uso concomitante de SV con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m ²) No se recomienda la combinación de SV con inhibidores directos de la renina como el aliskireno
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 6
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	La combinación de SV con aliskireno está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo)
Discusión	-

Sustancia con la que existe interacción	ARA – Antagonista de los receptores de la angiotensina II
Efecto de la interacción	SV contiene valsartán y por lo tanto no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA. SV está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con inhibidores de la ECA o ARA o con angioedema hereditario o idiopático.
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 6
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	-
Discusión	-

Sustancia con la que existe interacción	Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3, p.ej.: estatinas
Efecto de la interacción	Los datos <i>in vitro</i> indican que sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3. La administración de SV aumentó la C _{máx} de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el AUC en hasta 1,3 veces. Se debe tener precaución cuando se administre SV junto con estatinas. No se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administró de forma conjunta simvastatina y SV .
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 7
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	SV puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas.
Discusión	-

Sustancia con la que existe interacción	Inhibidores de la PDE5 incluyendo sildenafilo
Efecto de la interacción	La adición de una dosis única de sildenafilo a SV en estado estacionario en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial comparado con la administración de SV solo. Por ello, se debe tener precaución cuando se inicie sildenafilo u otro inhibidor de la PDE-5 en pacientes tratados con SV .
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 7
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	Reducción significativamente mayor de la presión arterial
Discusión	-



Sustancia con la que existe interacción	Potasio
Efecto de la interacción	El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p.ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio u otros fármacos como la heparina), pueden dar lugar a aumentos del potasio sérico y aumentos de la creatinina sérica. Se recomienda la monitorización de potasio sérico si SV se administra junto con estos agentes
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 7
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	Aumentos del potasio sérico y aumentos de la creatinina sérica.
Discusión	-

Sustancia con la que existe interacción	Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)
Efecto de la interacción	El uso concomitante de SV y AINEs en pacientes de edad avanzada, pacientes con el volumen circulante disminuido (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos) o pacientes con la función renal comprometida, puede producir un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal. Por ello, se recomienda la monitorización de la función renal cuando se inicie o se modifique el tratamiento con SV en pacientes que tomen AINEs de manera concomitante
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 7
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	Aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal.
Discusión	-

Sustancia con la que existe interacción	Litio
Efecto de la interacción	Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II. No se han estudiado las interacciones entre SV y litio. Por ello, no se recomienda esta combinación. Si es necesaria la combinación, se recomienda una estrecha monitorización de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad del litio puede aumentar aún más.
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 7
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	Aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad del litio puede aumentar aún más.
Discusión	-

Sustancia con la que existe interacción	Furosemida
Efecto de la interacción	La administración concomitante de SV y furosemida no tuvo efecto en la farmacocinética de SV pero redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y la ABC de furosemida en un 50% y en un 28%, respectivamente. Mientras que no hubo cambios relevantes en el volumen urinario, la excreción urinaria de sodio se redujo en las 4 horas y 24 horas después de la co-administración.
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 7
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	Reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ y la ABC de furosemida en un 50% y en un 28%, respectivamente.
Discusión	-

Sustancia con la que existe interacción	Nitratos, p.ej.: nitroglicerina
Efecto de la interacción	No hubo interacciones medicamentosas entre SV y la nitroglicerina intravenosa en relación a la reducción de la presión sanguínea. La administración concomitante de nitroglicerina y SV se asoció con una diferencia de tratamiento de 5 bpm en el ritmo cardiaco comparado con la administración de solo nitroglicerina. Puede ocurrir un efecto similar en la frecuencia cardiaca cuando SV se co-administra con nitratos vía sublingual, oral o mediante parches transdérmicos. En general, no se requiere ajuste de dosis.
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 7
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	Diferencia de tratamiento de 5 bpm en el ritmo cardiaco comparado con la administración de solo nitroglicerina.
Discusión	-

Sustancia con la que existe interacción	Transportadores OATP y MRP2
Efecto de la interacción	Los metabolitos activos de sacubitrilo (LBQ657) y valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3; Valsartán es también un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de Entresto junto con inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p. ej.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (e.g. tenofovir, cidofovir) o de MRP2 (p. ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de LBQ657 o de valsartán. Se debe tener especial precaución cuando se inicie o se finalice el tratamiento concomitante con dichos medicamentos.
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 8
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	Aumento de la exposición sistémica de LBQ657 o de valsartán.
Discusión	-



Sustancia con la que existe interacción	Metformina
Efecto de la interacción	La administración concomitante de SV y metformina redujo tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como la AUC de metformina en un 23%. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con SV en pacientes que estén tomando metformina, se debe evaluar el estado clínico del paciente.
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 8
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	Reducción de tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como la ABC de metformina en un 23%.
Discusión	-

Sustancia con la que existe interacción	Interacciones con CYP 450
Efecto de la interacción	Los estudios metabólicos <i>in vitro</i> indican que el potencial de interacciones basadas en el CYP 450 es bajo dado el limitado metabolismo de SV vía enzimas del CYP450. SV no induce o inhibe las enzimas del CYP450.
Fuente de la evidencia	Entresto®-epar-product-information_es, página 8
Posible mecanismo	-
Riesgo potencial	-
Discusión	-



1.2.5. Epidemiología de la(s) indicación(es)

1.2.5.1. Para cada indicación de uso discutir la incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la población objetivo

Indicación / población objetivo	SV está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida.
Incidencia de la población objetivo	Según datos del National Health and Nutrition Examination Survey, en Estados Unidos la incidencia es 1 a 3 casos por 1000/paciente/año y la prevalencia de 2 a 6%, pero aumenta con la edad. Según los escasos datos con los que podemos contar sabemos que, en Latinoamérica, la edad promedio de IC es menor, a lo cual se agrega la etiología chagásica y reumática; esto guarda una importantísima relación con el hecho de que esta población tiene más factores de riesgo, lo que también se encuentra íntimamente ligado a su nivel socioeconómico. ¹
Prevalencia de la población objetivo	En nuestro país, si estimamos una prevalencia de 1%-1,5% de la población, podríamos calcular que aproximadamente entre 400.000 a 600.000 personas sufren algún grado de IC. Una revisión de los registros realizados en la Argentina durante las dos últimas décadas incluyó más de 19.000 pacientes, de los cuales unos 9000 provenían de seis registros en IC crónica. ¹
Mortalidad de la población objetivo	El riesgo de muerte es del 5-10% anual en pacientes con síntomas de IC leve y se incrementa al 30-40% en pacientes con síntomas graves. ¹
Perfil demográfico de la población objetivo	(< 1% en menores de 50 años, 5% entre 50-70 años y 10% en mayores de 70); También se encuentran diferencias entre género y raza. ¹

¹<https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/10/consenso-de-insuficiencia-cardiaca-cronica-2016-1.pdf>



1.2.5.2. Para cada indicación de uso discutir las co-morbilidades importantes en la población objetivo

<p>Indicación / población objetivo</p>	<p>Disfunción renal La IC y la insuficiencia renal crónica (IRC) frecuentemente coexisten, ya que comparten factores de riesgo como el envejecimiento, la HTA, la diabetes y la enfermedad vascular que pueden llevar a una u otra. En la IC la hipoperfusión renal y la congestión son los mecanismos básicos que generan deterioro de la función renal. Existe fuerte relación entre la elevación de las presiones de llenado de las cavidades derechas y la caída del filtrado glomerular. A ello se suman la activación del sistema nervioso simpático y del SRAA y la influencia de fármacos como los IECA y los diuréticos que también pueden empeorar la función renal. A su vez, la disfunción renal genera IC, a través de mecanismos como la HTA, y anemia que promueven HVI, fundamentalmente excéntrica. El reconocimiento de esta fuerte relación fisiopatológica se expresa en el reconocimiento de una entidad, el síndrome cardiorrenal. El tratamiento farmacológico habitual en la IC está influido por la función renal. Es primordial conocer el valor de la clearance (depuración en general se usa clearance) de creatinina debido a que esta, en pacientes añosos (la mitad de los casos mujeres) revela muy mal el monto de disfunción renal. Cifras de creatinina que parecen inocentes pueden enmascarar una caída significativa de la TFG. Si bien la disfunción renal leve tiene alguna implicación pronóstica, el punto de corte más adecuado es 60 mL/min/1,73 m². El empleo excesivo de diuréticos lleva a mayor disfunción renal. Los diuréticos preferidos son los de asa. Las tiazidas generan mayor nefrotoxicidad y tienen poco efecto en pacientes con una clearance por debajo de 30 mL/ min/1,73 m². La dosis de digoxina debe ajustarse al clearance de</p>
---	--

creatinina. Con clearance por encima de 50 mL/min se puede emplear una dosis de 0,25 mg diarios; entre 25 y 50 mL/min la mitad de la dosis, y por debajo de 25 mL/min es necesario ser sumamente cuidadosos, en cuyo caso se pueden utilizar 0,125 mg día por medio. La espironolactona puede generar disfunción renal e hiperpotasemia. La edad avanzada, el sexo femenino y la diabetes son fuertes predictores de la aparición de ambas. Es menester conocer la función renal basal y en el seguimiento, ajustando la dosis según el clearance de creatinina. Los IECA pueden generar incremento de la creatinina cuando comienzan a utilizarse, y un aumento de hasta el 30% es aceptable. Posteriormente suele retornar a valores basales, y ese incremento se asocia a mejor evolución. Cuando el aumento es superior a un 30% de las condiciones basales, debería disminuirse la dosis o incluso suspenderse la medicación. Los IECA y los ARA II pueden generar hiperpotasemia. Debe evaluarse la utilización de suplementos de potasio. Los antiinflamatorios no esteroides son claros generadores de mayor disfunción renal y disminuyen la síntesis de prostaglandinas renales. Por ello se debe ser sumamente cuidadoso con la asociación de IECA o ARA II, suplementos de potasio, diuréticos y antiinflamatorios no esteroides. No existe un consenso claro sobre el valor de creatinina por encima del cual no se deberían emplear inhibidores. Se debe ser cauteloso cuando la clearance está entre 30 y 60 mL/min y probablemente no utilizarlos si es < 30 mL/min. En el caso de los BB no hay hasta el momento ninguna demostración de que la disfunción renal interfiera con su efecto beneficioso. Los pacientes con disfunción renal grave, clearance de creatinina < 30 mL/min/1,73 m², han sido en general sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos aleatorizados y, por lo tanto, no existe evidencia que soporte específicamente el tratamiento en este grupo. Cuando la creatinina se incrementa en forma desproporcionada deben descartarse estenosis de la arteria renal, hipervolemia o hipovolemia, y evaluar la

	<p>medicación concomitante. La obstrucción prostática debe ser descartada en hombres con IC y EFR. Los bloqueantes de los alfa-adrenorreceptores generan hipotensión y retención hidrosalina, por lo que no se recomiendan en pacientes con IC-FER; se prefieren los inhibidores de la 5-alfa-reductasa.¹</p>
	<p>Anemia</p> <p>La anemia, definida por un valor de hemoglobina inferior a 13 g/dL en el hombre y a 12 g/dL en la mujer, es común en la IC principalmente en pacientes hospitalizados. Son responsables de su aparición en la IC el déficit de hierro; la malabsorción; las pérdidas gastrointestinales, fundamentalmente por consumo de AAS; la hemodilución y el tratamiento con IECA y ARA II. El mecanismo más frecuente es el que tiene que ver con la anemia de enfermedades crónicas, con activación de la cascada inflamatoria, disminución de la eritropoyesis y la formación de células progenitoras, así como la disminución de la absorción y movilización de hierro.</p> <p>La anemia, a su vez, genera IC por hemodilución y sobrecarga de volumen que causan HVI excéntrica y dilatación y favorecen la aparición de isquemia miocárdica. En la internación, la anemia se asocia a mayor edad, sexo femenino, peor función renal, presencia de enfermedad coronaria, diabetes, HTA, más comorbilidades y BNP elevado. En la evolución, cuanto más baja la hemoglobina, mayor la duración de la internación, la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y la readmisión por IC.</p> <p>Varias publicaciones recientes señalan el valor del déficit de hierro, más allá de la presencia de anemia. El hierro es esencial para la eritropoyesis e interviene en la formación de la mioglobina y es cofactor fundamental de enzimas involucradas en la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial y la fosforilación oxidativa con formación de ATP. Su falta afecta el metabolismo oxidativo y la energética celular.</p> <p>La medición de la ferremia no es buena expresión del hierro corporal total, y la ferritina puede estar aumentada como marcador de</p>

	<p>mayor actividad inflamatoria. La mejor manera de diagnosticar el déficit de hierro es con una saturación de transferrina < 20%. La prevalencia de ferropenia en pacientes con IC ronda el 40% (aproximadamente un 60% en pacientes anémicos y un 30% en no anémicos) y tiene valor pronóstico. En pacientes con IC avanzada, más allá de la disminución de la saturación de transferrina hay déficit de hierro miocárdico, con disminución de los receptores de transferrina en parte debida a la acción de catecolaminas y aldosterona.</p> <p>La utilización de hierro intravenoso se ha testeado en estudios pequeños con diferentes esquemas de administración, que han sugerido mejoría en la FE y en la caminata de 6 minutos. Un meta análisis demuestra mejoría de la calidad de vida, capacidad de esfuerzo y menor hospitalización por IC, sin efecto sobre la mortalidad.</p> <p>Un estudio reciente demostró en pacientes con IC, FE ≤ 45%, con anemia y sin ella pero con déficit de hierro que recibieron carboximaltosa férrica intravenosa, mejoría de la caminata de 6 minutos y reducción significativa de la internación por IC.</p> <p>Los agentes estimulantes de la eritropoyesis, por ejemplo la eritropoyetina o la darbepoyetina, no mejoraron los eventos en pacientes con IC-FER con anemia leve a moderada e incrementaron los eventos tromboembólicos, por lo cual no están recomendados.</p> <p>Si bien la anemia se vincula a pacientes más graves, con peor capacidad de esfuerzo, peor clase funcional y peor calidad de vida, hasta ahora no hay evidencia de que su corrección sistemática se traduzca en la mejoría esperada.¹</p>
	<p>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</p> <p>La prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) entre los pacientes con insuficiencia cardíaca es mayor que en la población general. En una persona con EPOC, el riesgo de desarrollar IC es 4 veces mayor y el riesgo de internarse por IC, 5 veces mayor. Aproximadamente 30% de los pacientes con IC</p>

	<p>tienen EPOC y un 30% de los pacientes con EPOC tienen IC.</p> <p>Numerosos estudios poblacionales coinciden en que la EPOC empeora el pronóstico de los pacientes con IC, con un incremento de mortalidad de entre el 12 y el 15%.</p> <p>El tratamiento de la IC en pacientes que tienen EPOC merece ciertas consideraciones. Altas dosis de diuréticos pueden generar alcalosis metabólica y por lo tanto interferir con la regulación de la ventilación. Se postula que la espirolactona tendría efecto beneficioso ya que, por su acción antiinflamatoria, podría favorecer la difusión gaseosa. Se desaconseja en general el uso de digoxina por la capacidad de generar vasoconstricción pulmonar y arritmia ventricular en el contexto de hipoxemia. Es común que muchos clínicos prefieran desaconsejar los IECA en los pacientes con EPOC por el riesgo de broncoespasmo y la exacerbación de la tos. Sin embargo, varios estudios recientes parecen desmentirlo. Por otra parte, se postula que en realidad los IECA y los ARA II tienen efecto protector en los pacientes con EPOC, ya que la angiotensina II genera broncoconstricción y, por lo tanto, estas drogas actuarían como broncodilatadoras.</p> <p>El caso más problemático es el de los BB. Están relativamente contraindicados en el asma pero no en la EPOC, que a pesar de esto es una de las causas más frecuentes de subutilización de BB en los pacientes con IC. En los pacientes asmático pueden emplearse bajas dosis de BB cardiosselectivos bajo una monitorización clínica estricta. En pacientes con IC-FEr y EPOC, el tratamiento BB ha demostrado mejorar en forma notable el pronóstico de la primera. En los pacientes con EPOC sin evidencia de hiperreactividad bronquial se pueden usar BB cardiosselectivos o bloqueantes alfa-beta como el carvedilol. En pacientes con hiperreactividad bronquial deben preferirse los cardiosselectivos. La presencia de hiperreactividad bronquial significativa es una contraindicación, para la utilización de BB. La evidencia observacional señala que, entre los pacientes con EPOC, el</p>
--	--

	<p>pronóstico fue mejor en aquellos que recibían BB, pero eso puede deberse a que los así tratados presentaban formas menos graves. Cuando no pueden usarse BB, si la FC persiste alta, una alternativa válida es el uso de ivabradina. La afinidad de los receptores beta 2 por los antagonistas también disminuye cuando han sido marcadamente estimulados con beta agonistas. Eso explica la mayor tolerancia a los BB en los pacientes con EPOC que inhalan diariamente broncodilatadores simpaticomiméticos. El uso de agonistas beta 2 inhalatorios puede generar hipopotasemia, taquicardia, prolongación del QT, y se asocian a un riesgo hasta tres veces mayor de descompensación de insuficiencia cardíaca e incluso de mayor mortalidad. El uso de corticoides orales genera retención hidrosalina con empeoramiento de la IC, pero no parece haber problema con los corticoides inhalados.¹</p>
	<p>Diabetes</p> <p>La incidencia de IC es mayor en los pacientes diabéticos y la incidencia de diabetes en pacientes con IC en diferentes estudios es de aproximadamente un 2% por año. Los pacientes con IC, cuando son diabéticos, presentan mayor compromiso funcional. En ellos, las pruebas de esfuerzo ofrecen peores resultados; la distancia caminada en la de seis minutos es menor. La tasa de internación por IC es mayor que en los no diabéticos y tienen mayor mortalidad. En un meta análisis de 7 estudios clínicos y 10 estudios observacionales, aproximadamente el 24% eran diabéticos. La diabetes aumentó el riesgo de muerte o internación entre un 25 y un 35%. El peor pronóstico parece estar relacionado con mayor prevalencia de factores de riesgo, de HVI, coronariopatía más extensa e intensa y la presencia de una miocardiopatía específica. Suelen estar peor tratados que los no diabéticos y este subtratamiento se traduce en mayor mortalidad.</p> <p>En cuanto al tratamiento de la IC en los pacientes diabéticos, los diuréticos tiazídicos generan hiperglucemia. Por ello deben hacerse controles metabólicos más frecuentes cuando son</p>

	<p>empleados. Los AA, en estudios clínicos, no demostraron diferencias en lo que hace a reducción de mortalidad entre diabéticos y no diabéticos. La diabetes cursa con hiporreninemia con disminución de la kaliuresis, por lo tanto el riesgo de generar hiperpotasemia es mayor en los diabéticos con los AA. Los IECA y los ARA II generan igual reducción de mortalidad, del orden del 15 al 16% en diabéticos y no diabéticos cuando se emplean en IC-FEr. Tanto los IECA como los antagonistas disminuyen la incidencia de diabetes.</p> <p>Respecto de los BB, un meta análisis ha demostrado que la disminución de la mortalidad en los pacientes no diabéticos con IC es del orden del 28% pero es del 16% en los diabéticos. El carvedilol, por su acción bloqueante alfa, disminuye la resistencia a la insulina. Los bloqueantes beta 1 selectivos, en cambio, reducen la captación periférica de glucosa y aumentan la insulinemia. En un estudio clínico, el carvedilol comparado con metoprolol demostró reducir la incidencia de diabetes un 22%. Una de las razones por las que no se usan adecuadamente los BB en los diabéticos es el temor a la hipoglucemia. Debemos recordar que es un efecto adverso poco común, más frecuente en los diabéticos tipo 1 y fundamentalmente cuando son lábiles.</p> <p>Con respecto al tratamiento de la diabetes en pacientes con IC, la insulina, en varios meta análisis, parece estar asociada a mayor riesgo de mortalidad, un 25% de exceso respecto de aquellos no tratados con insulina. Una de las razones puede ser que los pacientes tratados con insulina sean más graves.</p> <p>Se ha mencionado una serie de riesgos cardiovasculares asociados al uso de sulfonilureas: aumento de tamaño del infarto, disminución de precondicionamiento, efecto proarrítmico; todos estos efectos adversos se deben fundamentalmente a las sulfonilureas de primera generación. Los fármacos más modernos, como por ejemplo la glimepirida, parecen no actuar en los canales cardíacos, razón por la cual el riesgo cardiovascular podría</p>
--	--

	<p>ser menor. Pero debemos aclarar que no se trata de estudios aleatorizados.</p> <p>La metformina, respecto de insulina o de sulfonilureas, se asocia a menor mortalidad: al año un 24% en los pacientes tratados con metformina versus un 36% en aquellos que recibían otras intervenciones. Pese a algunos efectos adversos, gastrointestinales fundamentalmente, es un fármaco seguro y toda la evidencia observacional sugiere, no solamente su seguridad, sino también su ventaja respecto de otras intervenciones hipoglucemiantes. Las tiazolidindionas, como la pioglitazona y la rosiglitazona incrementan la incidencia de IC. No deterioran la función ventricular pero sí incrementan la volemia y los niveles de BNP, fundamentalmente por retención de sodio. Pueden generar edema por aumento de la permeabilidad vascular y existe cierto incremento del peso debido en parte a que disminuyen los niveles de leptina.</p> <p>Varios estudios recientes han demostrado incremento en el riesgo de IAM e incluso de mortalidad. Pese a que hay quienes sostienen que es factible usar pioglitazona en pacientes con IC en CFI-II, ha habido recomendación estricta de no emplearla en IC en todo paciente CF II a IV. La relación del uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 con mayor incidencia de IC es controvertida. Un meta análisis reciente señala un exceso de riesgo del orden del 16%.</p> <p>La empaglifozina es un fármaco que pertenece a la familia de los inhibidores del cotransportador 2 sodioglucosa. Inhibe la reabsorción renal de glucosa y baja los valores de HbA1c, pero además genera reducción de peso y de la tensión arterial y disminuye la albuminuria, los niveles de ácido úrico, la rigidez y resistencia vascular. Puede producir aumento de los valores de colesterol LDL y HDL. Un estudio (aleatorizado, multicéntrico, doble ciego) evaluó la capacidad de la droga para mejorar el pronóstico de pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, con TFG ≥ 30 mL/min/1,73/m². Hubo una reducción</p>
--	--

	significativa de la internación por IC (tal vez por efecto diurético osmótico) y de la mortalidad. ¹
	<p>Patología tiroidea</p> <p>La disfunción tiroidea puede llevar a la insuficiencia cardíaca tanto en el caso del hipertiroidismo como del hipotiroidismo. La FA se presenta en un 5 a 15% de los casos de hipertiroidismo clínicamente manifiesto y hasta en un 20% de los casos de hipertiroidismo subclínico. En general, la IC resulta de taquicardia sinusal o de FA de alta respuesta persistente, fundamentalmente, en pacientes ancianos con cardiopatía hipertensiva o isquémica, debida al incremento de la demanda metabólica planteada por el hipertiroidismo. El hipotiroidismo tiene manifestaciones opuestas: bradicardia, hipertensión leve, aumento de la resistencia periférica y manifestaciones subclínicas de bajo gasto. A ello podemos sumar dislipidemia, derrame pericárdico o mixedema. Por estas condiciones es más frecuente la enfermedad coronaria. La insuficiencia cardíaca manifiesta, sin embargo, es infrecuente porque, como están disminuidas las demandas metabólicas periféricas, el gasto cardíaco suele ser suficiente. Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo y de la IC son muchas veces indistinguibles. Se dan en pacientes de edad, más frecuentemente mujeres, obesas, con disnea, fatiga, intolerancia al esfuerzo y edema periférico.</p> <p>La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en diversas series es variable, entre el 1% y hasta el 17%. Se asocia a mayor riesgo de presentar deterioro de la función ventricular y de la capacidad de esfuerzo, y a mayor tasa de eventos cardiovasculares. La IC genera a su vez alteraciones de la función tiroidea: el estado de T3 baja y los fenómenos vinculados al uso de amiodarona. La prevalencia de T3 baja oscila alrededor del 30% en el caso de los pacientes más comprometidos; es menor en clase funcional I-II y se duplica en los tratados con amiodarona. La congestión hepática contribuye fuertemente a la disminución de la conversión de T4 en T3 y a ello debemos sumar la disminución</p>

	<p>en los niveles de ARN mensajero en los receptores de hormona tiroidea a nivel del miocito. Los pacientes con T3 baja tienen más compromiso hemodinámico y en varios estudios pequeños, no todos aleatorizados, la administración de hormona tiroidea intravenosa en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada se tradujo en mejoría de parámetros hemodinámicos, pero todavía no hay evidencia de mejoría en puntos finales clínicos. La amiodarona inhibe la conversión periférica de T4 en T3 y la síntesis de hormona tiroidea. Por eso, un 5 a 25% de los pacientes tratados presenta hipotiroidismo y un 2 a 10% presenta hipertiroidismo. Si la administración de amiodarona es fundamental, se tratará el hipotiroidismo con hormona tiroidea; el hipotiroidismo no debe indicar por sí solo la suspensión del fármaco. En el caso del hipertiroidismo, se debe suspender la droga y, de acuerdo con el mecanismo responsable del cuadro (sobrecarga de yodo o mecanismo inmunitario) recurrir a fármacos antitiroideos o corticoides. Se debe considerar también el uso de betabloqueantes como el propranolol.¹</p>
	<p>Caquexia y sarcopenia</p> <p>La caquexia es un proceso generalizado que afecta todos los compartimentos del cuerpo, el tejido magro (músculo esquelético), el tejido graso (reservas de energía) y el tejido óseo (osteoporosis)]. Se define caquexia cardíaca como la pérdida de peso involuntaria no edematosa $\geq 6\%$ del peso corporal total en los últimos 6-12 meses, de causa cardíaca, luego de excluir otra causa de pérdida de peso. El paciente presenta alteraciones en el laboratorio sugestivas de inflamación: aumento de PCR, anemia o hipoalbuminemia. Puede ocurrir en 5-15% de pacientes con IC, especialmente en aquellos con IC con FE reducida, y en estadios más avanzados de la enfermedad.</p> <p>Las causas son diversas: activación de la cascada inflamatoria con predominio de fenómenos catabólicos, alteraciones neurohormonales, mala nutrición y mala absorción, reducción en la ingesta de calorías y</p>

	<p>proteínas, resistencia a las hormonas anabólicas e inmovilización prolongada. Esta complicación se asocia con síntomas más graves, menor capacidad funcional, hospitalizaciones más frecuentes y disminución de la sobrevida. La pérdida involuntaria de peso es un fuerte marcador pronóstico, asociado a una mortalidad del 50% anual.</p> <p>Es un proceso irreversible, sin tratamiento curativo, a diferencia de la desnutrición, que es un cuadro reversible. El tratamiento con IECA, BB o digoxina se asocia a una disminución de su incidencia. La pérdida de masa muscular, si bien normalmente asociada al envejecimiento, en la IC está acelerada y se relaciona con menor velocidad de la marcha e incremento de caídas y fracturas. Cuando la disminución de la masa muscular se acompaña de reducción de la velocidad o de la fuerza muscular o de ambas se denomina sarcopenia. Este proceso ocurre en el 30-50% de los pacientes con IC-FEr. La detección temprana de la disminución de la masa muscular es sumamente importante, ya que su tratamiento podría retrasar el desarrollo de la dependencia funcional y mortalidad, ofreciendo una mejor calidad de vida. Los tratamientos pueden incluir estimulantes del apetito, el entrenamiento físico y agente anabólico, incluida la testosterona, en combinación con suplementos nutricionales e intervenciones anticatabólicas, aunque ninguno ha probado ser benéfico y su seguridad es desconocida. Se debe ser cuidadoso al indicar control de peso diario para evitar retención hidrosalina, ya que en ocasiones los pacientes limitan la ingesta para no aumentar de peso.¹</p>
	<p>Obesidad</p> <p>La obesidad, definida por un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m², es un factor de riesgo para la IC y complica su diagnóstico, porque puede causar disnea, intolerancia al ejercicio, inmovilización, edema en miembros inferiores y mala ventana ecocardiográfica. Favorece el desarrollo de HVI y el remodelado concéntrico. En el estudio Framingham, el riesgo de desarrollar IC aumentó un 5% en los hombres</p>

	<p>y un 7% en las mujeres por cada incremento de 1 en el IMC. En el paciente con IC, la obesidad se asocia en estudios observacionales con menor mortalidad, en lo que se llama la paradoja de la obesidad, también vista en otras enfermedades crónicas. El mejor pronóstico tal vez se asocie a una mayor reserva cardiocirculatoria, que permite por ejemplo que el paciente sea mejor medicado con dosis adecuadas de IECA.</p> <p>Los individuos obesos tienen niveles más bajos de BNP. Una hipótesis es que en el tejido adiposo existen receptores para el clearance del BNP; mayor masa grasa implica mayor clearance de BNP y valores de BNP más bajos. Puede ocurrir además que el fenómeno se deba a que se trata de pacientes menos enfermos (mayor presión arterial, mayor colesterol).</p> <p>La obesidad puede ser manejada como recomiendan en las guías de prevención de enfermedades cardiovasculares, si el objetivo es prevenir el desarrollo de IC; sin embargo, las guías no se refieren a la IC con IMC elevado. En pacientes con IMC > 35 kg/m², la pérdida de peso debe considerarse y complementarse con actividad física para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio. Si bien se recomienda descenso de peso para mejorar los síntomas y control de los factores de riesgo, la pérdida de peso como una intervención nunca ha demostrado de forma prospectiva ser beneficiosa o segura en IC-FEr.¹</p>
	<p>Trastornos cognitivos y depresión</p> <p>El deterioro cognitivo es un grave problema, reconocido como una clara consecuencia de la IC. Entre el 30 y el 80% de estos pacientes presentan algún grado de deterioro cognitivo, asociado fundamentalmente con la edad. Aunque el exacto mecanismo por el cual se produce todavía no resulta claro, ciertas alteraciones tales como la microembolia cerebral crónica, la hipoperfusión o la vasorreactividad cerebral alterada, llevan inexorablemente a la hipoxia y al daño isquémico cerebral. Este déficit es amplio pues afecta la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y la habilidad</p>

psicomotora, lo que se traduce en dificultades en la capacidad de tomar decisiones, en las relaciones sociales, y como consecuencia impacta en el cuidado personal y en la adherencia al tratamiento. Está asociado con un incremento de la mortalidad y de las tasas de rehospitalización.

Los tests para evaluar la presencia de deterioro cognitivo, tales como el Minimental test o la Valuación cognitiva de Montreal, son comúnmente descriptos en los distintos estudios. Sin embargo, en la práctica clínica por lo general no se utilizan. No hay un tratamiento específico para esta patología, pero el apoyo psicológico, los programas de rehabilitación, incluido el ejercicio físico, colaboran en el cuidado de los pacientes. La depresión es otro cuadro íntimamente relacionado a la IC, es común en esta población y una consecuencia, en muchos casos, del deterioro cognitivo. La depresión aísla, deteriora la calidad de vida y consiguientemente genera graves problemas en la percepción por parte de los pacientes de su sintomatología, incrementando o confundiendo síntomas tales como fatiga o disnea. Está asociada con peor evolución clínica e incremento de la mortalidad.

Para recocer este cuadro se hace necesario un alto índice de sospecha. La utilización rutinaria de distintos tests, tales como el Inventario de depresión de Beck o la Escala de depresión cardíaca, permitiría llegar más rápido al diagnóstico y de este modo implementar distintas medidas terapéuticas. Las distintas intervenciones, psicológicas y farmacológicas, hasta el momento no han demostrado eficacia en eventos cardiovasculares o en la mejoría de síntomas depresivos. De cualquier modo, la utilización de sertralina o escitalopram ha demostrado ser segura en esta población y podrían ser recomendados. No es el caso de los antidepressivos tricíclicos, que tienen posibilidad de generar hipotensión, arritmias o empeoramiento de la IC.¹

¹<https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/10/consenso-de-insuficiencia-cardiaca-cronica-2016-1.pdf>



1.2.5.3. Para cada riesgo identificado o potencial, presentar la epidemiología de la condición en la población objetivo cuando no fue expuesta al medicamento

Se desconoce la epidemiología de cada uno de los riesgos identificados y potenciales detallados en el punto 1.3 en la población objetivo cuando no ha sido expuesta al medicamento.



1.2.6. Efectos adversos de clase farmacológica

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.

Listado de Reacciones Adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Terminología	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia*	Muy frecuentes
	Hipopotasemia	Frecuentes
	Hipoglucemia	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuentes
	Cefalea	Frecuentes
	Síncope	Frecuentes
	Mareo postural	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión*	Muy frecuentes
	Hipotensión ortostática	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Náusea	Frecuentes
	Gastritis	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Rash	Poco frecuentes
	Angioedema*	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal*	Muy frecuentes
	Fallo renal (fallo renal, fallo renal agudo)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuentes
	Astenia	Frecuentes

*Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas.



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán. Se notificó angioedema en un 0.5% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán, comparado con un 0.2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes negros tratados con sacubitrilo/valsartán (2.4%) y enalapril (0.5%).

Hiperpotasemia y potasio sérico

En el ensayo, se notificaron hiperpotasemia y concentraciones de potasio sérico >5.4 mmol/l en 11.6% y 19.7% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán y 14.0% y 21.1% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Presión arterial

En el ensayo, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales en >20 mmHg) en un 17.6% y 4.76% de los pacientes tratados con Sacubitrilo/valsartán comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Insuficiencia renal

En el ensayo, se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán y en un 11.5% de los pacientes tratados con enalapril.

1.2.7. Otros requerimientos

SOBREDOSIFICACION

Existen datos limitados disponibles referidos a la sobredosificación con **SV** en sujetos humanos. En los voluntarios sanos, se estudiaron las dosis únicas de 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 **SV**. Se deberá proporcionar un tratamiento sintomático.

Es improbable que se pueda eliminar las drogas de **SV** mediante hemodiálisis debido a su gran capacidad para unirse a las proteínas.

Pacientes pediátricos (Menores de 18 años)

No se recomienda el uso de SV en pacientes pediátricos ya que su uso no ha sido estudiado en esta población.



Resumen

Riesgos identificados importantes	Presión arterial baja Insuficiencia renal Hipercaliemia Angioedema Toxicidad embrio-fetal/Letalidad
Riesgos potenciales importantes	Lactancia Hepatotoxicidad Impedimentos cognitivos Interacción medicamentosa con estatinas Trombocitopenia (Disminución en el conteo de plaquetas) Neutropenia (Disminución en el conteo de glóbulos blancos)
Información faltante importante	Uso en poblaciones pediátricas Pacientes con insuficiencia renal severa Pacientes que no hayan utilizado anteriormente Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II



2. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

2.1. Farmacovigilancia de rutina

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F., a través del Responsable de Farmacovigilancia, lleva adelante las siguientes acciones de Farmacovigilancia de rutina:

- *Notificaciones espontáneas*: todas las notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas ocurridas en Argentina recibidas, son registradas por el laboratorio y comunicadas al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT, dentro de los 15 días corridos siguientes a la recepción de la información en caso de tratarse de un efecto adverso serio; en caso de muerte o amenaza de vida, la notificación se realiza dentro de los 7 días corridos. Las notificaciones de efectos no serios se envían por vía electrónica de manera bimestral.
- *Búsquedas bibliográficas*: seguimiento de la bibliografía científica nacional e internacional, con el objeto de identificar los casos publicados de reacciones adversas ocurridas.
- *Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS o PSUR)*: el laboratorio presenta un informe al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT donde se incluyen todas las sospechas de reacciones adversas nacionales e internacionales recibidas. El mismo se presenta en forma periódica, de acuerdo a los plazos previstos internacionalmente. Además de las reacciones adversas recibidas, dicho informe contiene también la siguiente información:
 - Historia de la especialidad medicinal desde su registro.
 - Unidades vendidas y estimación de pacientes expuestos.
 - Notificación de desvíos de calidad, faltas de eficacia, reclamos de pacientes, alertas, recalls, etc.
 - Existencia de un Plan de Gestión de Riesgos.
 - Modificaciones en la información de seguridad o en los prospectos.



2.2. Resumen de los problemas de seguridad y de las acciones de farmacovigilancia

Problema de seguridad	Acciones de farmacovigilancia
Riesgos identificados importantes	
Presión arterial baja	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Se incluye en prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hipercalemia, disfunción renal), se debe evaluar la posibilidad de ajustar la dosis de la comedicación o de reducir transitoriamente la dosis de HIPERVAL® PLUS. ❖ Se incluye en prospecto, sección ADVERTENCIAS: HIPERVAL® PLUS 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, aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), presentan un mayor riesgo. Se deberá corregir la depleción del volumen o de sal antes de administrar HIPERVAL® PLUS 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 HIPERVAL® PLUS temporariamente. En general, no es necesario interrumpir el tratamiento. ❖ Se incluye en prospecto, sección CONSIDERACIONES CLINICAS – 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, <u>hipotensión</u> y muerte. Se deberá observar de cerca a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a HIPERVAL® PLUS para detectar la presencia de

	<p>hipotensión, oliguria e hipercalemia. En los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a HIPERVAL® PLUS si se produce oliguria o hipotensión, se deberá evaluar la presión arterial y la perfusión renal.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Se incluye en prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con sacubitrilo/valsartán fueron hipotensión, etc. ❖ Se incluye en prospecto, sección DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS – PRESIÓN ARTERIAL: En el ensayo, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales en >20 mmHg) en un 17.6% y 4.76% de los pacientes tratados con Sacubitrilo/valsartán comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente. ❖ Se incluye en prospecto, sección SOBREDOSIFICACIÓN: La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de HIPERVAL® PLUS. Se deberá proporcionar un tratamiento sintomático.
<p>Insuficiencia renal</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Se incluye en prospecto, sección FARMACOCINETICA: 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 mL/min/1,73 m² ≤ FGe < 90 mL/min/1,73 m²), 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 HIPERVAL® PLUS a esta población, debido a la limitada información. No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis, pero dado que LBQ657 y valsartán tienen alta unión a proteínas plasmáticas y, es improbable que se eliminen eficazmente mediante diálisis. ❖ Se incluye en prospecto, sección AJUSTE DE LA DOSIS POR INSUFICIENCIA RENAL GRAVE: Se recomienda una dosis inicial de HIPERVAL® PLUS

	<p>50 (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa eGFR <30 mL/min/1,73 m²). Se recomienda precaución cuando se usa HIPERVAL® PLUS en estos pacientes debido a la escasa información. Duplicar la dosis de HIPERVAL® PLUS cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de HIPERVAL® PLUS 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.</p> <p>No se necesita realizar ningún ajuste de la dosis inicial por insuficiencia renal leve (FGe=60-90 mL/1,73 m²) a moderada (FGe=30-60 mL/min/1,73 m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Se incluye en prospecto, sección ADVERTENCIAS – DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL: Como consecuencia de la inhibición de Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), se pueden anticipar disminuciones en la función renal en individuos susceptibles tratados con HIPERVAL® PLUS 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 HIPERVAL® PLUS a pacientes con disfunción renal grave (Ver Posología y Modo de Administración) <p><i>Pacientes con estenosis de la arteria renal</i></p> <p>Al igual que todos los fármacos que afectan el SRAA, HIPERVAL® PLUS 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – INTERACCIONES PREVISTAS QUE DETERMINAN UNA CONTRAINDICACIÓN: Se deberá evitar el uso de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal (eGFR <60 mL/min/1,73 m²). ❖ En prospecto, sección FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINEs)
--	---

	<p>INCLUYENDO A LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA CICLOOXIGENASA 2 (INHIBIDORES COX-2): HIPERVAL® PLUS 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ En prospecto, sección CONSIDERACIONES CLINICAS – 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. Empleo en 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/1,73m²) es de 24/26 mg dos veces por día. (Ver Posología/Dosificación – Modo de administración y Advertencias). ❖ En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con sacubitrilo/valsartán fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. Se notificó angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán (ver descripción de reacciones adversas seleccionadas). ❖ En prospecto, sección DESCRIPCION DE REACCIONES ADVERSAS: Insuficiencia renal En un ensayo, se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán y en un 11.5% de los pacientes tratados con enalapril.
Hipercaliemia	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial

	<p>sintomática, hipercalemia, disfunción renal), se debe evaluar la posibilidad de ajustar la dosis de la comedificación o de reducir transitoriamente la dosis de HIPERVAL® PLUS.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ En prospecto, sección ADVERTENCIAS - Hipercalemia A través de sus acciones sobre el SRAA, HIPERVAL® PLUS puede producir hipercalemia. 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 HIPERVAL® PLUS. Si aparece una hipercalemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la comedificación. Se deberá monitorear el potasio sérico periódicamente y tratar adecuadamente, en especial en pacientes con factores de riesgo por hipercalemia tales como insuficiencia renal severa, diabetes, hipoaldosteronismo, o una dieta rica en potasio. Puede que sea necesario reducir las dosis o interrumpir HIPERVAL® PLUS (Ver Posología y Modo de Administración) ❖ En prospecto, sección CONSIDERACIONES CLINICAS – REACCIONES ADVERSAS FETALES/NEONATALES: Se deberá observar de cerca a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a HIPERVAL® PLUS para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hipercalemia.
Angioedema	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: El uso concomitante de HIPERVAL® PLUS con un inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) está contraindicado debido al riesgo potencial de angioedema. ❖ En prospecto, sección CONTRAINDICACIONES: En pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II - Angioedema hereditario. ❖ En prospecto, sección ADVERTENCIAS: HIPERVAL® PLUS puede causar angioedema. Si se produce angioedema, se deberá interrumpir la

	<p>administración de HIPERVAL® PLUS 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. HIPERVAL® PLUS® 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.</p> <p>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 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) por vía subcutánea y tomar las medidas necesarias para garantizar el mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas.</p> <p>HIPERVAL® PLUS ha sido asociado con una mayor tasa de incidencia de angioedema en pacientes de población negra que en otros pacientes.</p> <p>Los pacientes con antecedentes previos de angioedema pueden presentar un mayor riesgo de experimentar angioedema con HIPERVAL® PLUS (Ver Reacciones Adversas). No se podrá utilizar HIPERVAL® PLUS 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).</p> <p>❖ En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – INTERACCIONES PREVISTAS QUE DETERMINAN UNA CONTRAINDICACIÓN: El uso concomitante de HIPERVAL® PLUS 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.</p> <p>❖ En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS: Se notificó angioedema en pacientes tratados con</p>
--	---

	<p>sacubitrilo/valsartán (ver descripción de reacciones adversas seleccionadas).</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ En prospecto, sección DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS: Angioedema Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán. Se notificó angioedema en un 0.5% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán, comparado con un 0.2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes negros tratados con sacubitrilo/valsartán (2.4%) y enalapril (0.5%).
<p>Toxicidad embrio-fetal/Letalidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En prospecto, sección PRECAUCIONES – DATOS EN ANIMALES: El tratamiento con sacubitrilo y valsartán durante la organogénesis produjo una mayor mortalidad embriofetal en las ratas con dosis ≥ 49 mg de sacubitrilo/51 mg de valsartán/Kg/día. HIPERVAL® PLUS 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 embriofetales adversos de sacubitrilo y valsartán se atribuyen a la actividad del antagonista del receptor de angiotensina.
<p>Riesgos potenciales importantes</p>	
<p>Lactancia</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En prospecto, sección PRECAUCIONES – DATOS DE TOXICIDAD PRE CLINICA – CARCINOGENESIS – MUTAGENESIS – DETERIORO DE LA FERTILIDAD: Los estudios de desarrollo prenatal y postnatal llevados a cabo en ratas que recibieron sacubitrilo en dosis de hasta 750 mg/Kg/día y valsartán en dosis de hasta 600 mg/Kg/día indican que el tratamiento con HIPERVAL® PLUS durante la organogénesis, la gestación y la lactancia puede afectar al desarrollo y la supervivencia de las crías. ❖ En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – MUJERES EN EDAD FERTIL, EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD – LACTANCIA: 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. Se observó que sacubitrilo/valsartán está presente en la leche

	<p>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 HIPERVAL® PLUS. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir HIPERVAL® PLUS durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.</p>
Hepatotoxicidad	<p>Dado que al presente, los datos de estudios clínicos no sugieren la posibilidad de que SV cause daño al hígado, se monitoreará la literatura, reportes de eventos adversos, etc. y se definirá la inclusión del riesgo en prospecto, ante futuras revisiones.</p>
Impedimentos cognitivos	<p>Dado que en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca crónica, se conoce que las habilidades mentales se ven afectadas frecuentemente sin embargo, no se conoce si el tratamiento con SV tiene un efecto de aumento o disminución de las habilidades mentales y de ser así, por cuánto, se monitoreará la literatura, reportes de eventos adversos, etc. Y se definirá la inclusión del riesgo en prospecto, ante futuras revisiones.</p>
Interacción medicamentosa con estatinas	<p>❖ En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – INTERACCIONES OBSERVADAS QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA: Estatinas</p> <p>Datos obtenidos <i>in vitro</i> indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, HIPERVAL® PLUS puede aumentar la exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas. La coadministración de HIPERVAL® PLUS 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 coadministra HIPERVAL® PLUS y una estatina. No se observaron interacciones droga-droga clínicamente relevantes cuando se coadministraron simvastatina con HIPERVAL® PLUS</p>
Trombocitopenia (Disminución en el conteo de plaquetas)	<p>❖ En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS – Anormalidades de laboratorio – Hemoglobina y Hematocritos: Se observaron disminuciones en la hemoglobina/hematocritos de >20% en aproximadamente el 5% de los pacientes</p>

	tratados tanto con el complejo sacubitrilo/valsartán como con enalapril.
Neutropenia (Disminución en el conteo de glóbulos blancos)	❖ En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS – 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 el complejo sacubitrilo/valsartán como con enalapril.
Información faltante importante	
Uso en población pediátrica	❖ En prospecto, sección POBLACIONES ESPECIALES – PACIENTES PEDIÁTRICOS (MENORES DE 18 AÑOS): HIPERVAL® PLUS no se ha estudiado en pacientes pediátricos
Pacientes con insuficiencia renal severa	❖ En prospecto, sección POBLACIONES ESPECIALES – INSUFICIENCIA RENAL: Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al LBQ657, pero no al valsartán. En pacientes con insuficiencia renal leve (60 mL/min/1,73 m ² ≤ FG < 90 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 HIPERVAL® PLUS a esta población, debido a la limitada información.
Pacientes que no hayan utilizado anteriormente Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II	❖ En prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: 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 HIPERVAL® PLUS 50 (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 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 HIPERVAL® PLUS cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de HIPERVAL® PLUS 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.



Descripción del plan de farmacovigilancia para los problemas de seguridad

Problema de seguridad	<p>Presión arterial baja Insuficiencia renal Hipercaliemia Angioedema Toxicidad embrio-fetal/Letalidad Lactancia Hepatotoxicidad Impedimentos cognitivos Interacción medicamentosa con estatinas Trombocitopenia (Disminución en el conteo de plaquetas) Neutropenia (Disminución en el conteo de glóbulos blancos) Uso en poblaciones pediátricas Pacientes con insuficiencia renal severa Pacientes que no hayan utilizado anteriormente Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II</p>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina.
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Favorecer el reporte de efectos adversos encontrados.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Debido a la falta de ejercicio y costumbre por parte de los profesionales de la salud en reportar espontáneamente las reacciones adversas encontradas, Laboratorios Richmond decide tomar una actitud activa para facilitar dicha tarea.
Descripción de las nuevas medidas que puedan adoptarse en base a los resultados de la acción propuesta y el criterio de la decisión para iniciar dicha medida	En base a los resultados obtenidos, se evaluará la necesidad de actualizar el contenido del prospecto.
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y presentación de informes a la Autoridad Regulatoria	De ocurrir una Reacción Adversa Seria, la misma será reportada a ANMAT, dentro de los 15 días corridos de notificado este laboratorio. Laboratorios Richmond recopilará esta información en forma bimestral, y preparará un informe con la frecuencia descrita en el punto 7, salvo que algún reporte amerite adelantar el informe. El mismo incluirá además la información publicada en el exterior.



3. EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE LAS ACCIONES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO

3.1. Para cada problema de seguridad del punto 1.3 presentar un resumen de las actividades de minimización de riesgo planificadas

Problema de seguridad	¿Las acciones de minimización de riesgo de rutina son suficientes?	Justificación
Riesgos identificados importantes		
Presión arterial baja	SI	<p>Se incluye en prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hipercalemia, disfunción renal), se debe evaluar la posibilidad de ajustar la dosis de la co-medicación o de reducir transitoriamente la dosis de Hiperval®Plus.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección ADVERTENCIAS: Hiperval®Plus 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, aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), presentan un mayor riesgo. Se deberá corregir la depleción del volumen o de sal antes de administrar Hiperval®Plus 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 Hiperval®Plus temporariamente. En</p>

		<p>general, no es necesario interrumpir el tratamiento.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección CONSIDERACIONES CLINICAS – 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.</p> <p>Se deberá observar de cerca a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a Hiperval®Plus para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hipercalemia. En los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a Hiperval®Plus si se produce oliguria o hipotensión, se deberá evaluar la presión arterial y la perfusión renal.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con SV fueron hipotensión, etc.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS – hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales en >20 mmHg) en un 17.6% y 4.76% de los pacientes tratados con SV comparado con un 11.9% y 2.67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección SOBREDOSIFICACIÓN: la hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de Hiperval®Plus. Se</p>
--	--	---

		deberá proporcionar un tratamiento sintomático.
Insuficiencia renal	SI	<p>Se incluye en prospecto, sección FARMACOCINÉTICA: Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al LBQ657, pero no al valsartán. En pacientes con disfunción renal leve ($60 \text{ mL /min/1.73m}^2 \leq \text{FGe} < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$), 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 Hiperval®Plus a esta población, debido a la limitada información.</p> <p>No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis, pero dado que LBQ657 y valsartán tienen alta unión a proteínas plasmáticas y, es improbable que se eliminen eficazmente mediante diálisis.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección AJUSTE DE LA DOSIS POR INSUFICIENCIA RENAL GRAVE: Se recomienda una dosis inicial de Hiperval®Plus 50 (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 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 Hiperval®Plus en estos pacientes debido a la escasa información. Duplicar la dosis de Hiperval®Plus cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de Hiperval®Plus 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 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 ($\text{FGe} = 60\text{-}90 \text{ mL/1.73 m}^2$) a moderada ($\text{FGe} = 30\text{-}60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)</p> <p>Se incluye en prospecto, sección ADVERTENCIAS – DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL: Como consecuencia de la inhibición de Sistema Renina</p>

		<p>Angiotensina-Aldosterona (SRAA), se pueden anticipar disminuciones en la función renal en individuos susceptibles tratados con Hiperval®Plus. 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 Hiperval®Plus a pacientes con disfunción renal grave (ver Posología y Modo de Administración)</p> <p>Pacientes con estenosis de la arteria renal Al igual que todos los fármacos que afectan el SRAA, Hiperval®Plus 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.</p> <p>En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – INTERACCIONES PREVISTAS QUE DETERMINAN UNA CONTRAINDICACIÓN: Se deberá evitar el uso de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal (eGFR<60 mL/min/1.73 m²)</p> <p>En prospecto, sección FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINEs) INCLUYENDO A LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA CICLOOXIGENASA 2 (INHIBIDORES COX-2) Hiperval®Plus puede resultar en el empeoramiento de la función renal, incluso en una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente</p>
--	--	---

		<p>reversibles. Se deberá monitorear la función renal en forma periódica.</p> <p>En prospecto, sección 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.</p> <p>Empleo en insuficiencia renal: No se requiere el ajuste de la 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) es de 24/26 mg dos veces por día (Ver Posología/Dosificación - Modo de administración y Advertencias)</p> <p>En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con SV fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. Se notificó angioedema en pacientes tratados con SV (ver descripción de reacciones adversas seleccionadas)</p> <p>En prospecto, sección DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS: Insuficiencia renal: En un ensayo, se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con SV y en un 11.5% de los pacientes tratados con enalapril.</p>
Hipercalemia	SI	<p>En prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hipercalemia, disfunción renal), se debe evaluar la posibilidad de ajustar la dosis</p>

		<p>de la co-medificación o de reducir transitoriamente la dosis de Hiperval®Plus.</p> <p>En prospecto, sección ADVERTENCIAS – Hipercalemia: A través de sus acciones sobre SRAA, Hiperval®Plus puede producir hipercalemia. Los fármacos que elevan las concentraciones de potasio y los suplementos de potasio deberán utilizarse con precaución cuando se administren concomitantemente con Hiperval®Plus. Si aparece una hipercalemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la comedificación. Se deberá monitorear el potasio sérico periódicamente y tratar adecuadamente, en especial en pacientes con factores de riesgo por hipercalemia tales como insuficiencia renal severa, diabetes, hipoaldosteronismo, o una dieta rica en potasio. Puede que sea necesario reducir las dosis o interrumpir Hiperval®Plus (ver Posología y Modo de Administración)</p> <p>En prospecto, sección CONSIDERACIONES CLINICAS – REACCIONES ADVERSAS FETALES/NEONATALES: Se deberá observar de cerca a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a Hiperval®Plus para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hipercalemia.</p>
Angioedema	SI	<p>En prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: El uso concomitante de Hiperval®Plus con un inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) está contraindicado debido al riesgo potencial de angioedema.</p> <p>En prospecto, sección CONTRAINDICACIONES: En pacientes con antecedente de angioedema relacionado con tratamientos previos con</p>

		<p>un IECA o ARA II – Angioedema hereditario.</p> <p>En prospecto, sección ADVERTENCIAS: Hiperval®Plus puede causar angioedema. Si se produce angioedema se deberá interrumpir la administración de Hiperval®Plus inmediatamente. Se deberá proporcionar 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. Hiperval®Plus 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.</p> <p>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 mg /1ml (0.3-0.5 ml) por vía subcutánea y tomar las medidas necesarias para garantizar el mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas.</p> <p>Hiperval®Plus ha sido asociado con una mayor tasa de incidencia de angioedema en pacientes de población negra que en otros pacientes.</p> <p>Los pacientes con antecedentes previos de angioedema pueden presentar un mayor riesgo de experimentar angioedema con Hiperval®Plus (ver reacciones adversas). No se podrá utilizar Hiperval®Plus en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con tratamientos previos con</p>
--	--	--

		<p>un IECA o ARA II, o en pacientes con angioedema hereditario (Ver contraindicaciones).</p> <p>En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – INTERACCIONES PREVISTAS QUE DETERMINAN UNA CONTRAINDICACIÓN: El uso concomitante de Hiperval®Plus con un IECA está contraindicado debido a que la concomitancia de la inhibición de la neprilina (NEP) y la acción del IECA puede elevar el riesgo de producir angioedema.</p> <p>En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS: Se notificó angioedema en pacientes tratados con SV (ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas)</p> <p>En prospecto, sección DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS: Angioedema. Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con SV. Se notificó angioedema en un 0.5% de los pacientes tratados con SV comparado con un 0.2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes negros tratados con SV (2.4%) y enalapril (0.5%)</p>
Toxicidad embrio-fetal/Letalidad	SI	<p>En prospecto, sección PRECAUCIONES – DATOS DE TOXICIDAD PRE CLINICA – CARCINOGENESIS – MUTAGENESIS – DETERIORO DE LA FERTILIDAD: Los estudios de desarrollo prenatal y postnatal llevados a cabo en ratas que recibieron sacubitrilo en dosis de hasta 750 mg/Kg/día y valsartán en dosis de hasta 600 mg/Kg/día indican que el tratamiento con Hiperval®Plus durante la organogénesis, la gestación y la lactancia puede afectar al desarrollo y la supervivencia de las crías.</p>
Riesgos potenciales importantes		
Lactancia	SI	<p>En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – MUJERES EN</p>

		<p>EDAD FERTIL, EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD – LACTANCIA: No existe información alguna referida a la presencia de SV en la leche humana, a los efectos sobre los lactantes amamantados ni a los efectos sobre la producción de leche. Se observó que SV está presente en la leche de las ratas. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes amamantados a partir de la exposición a SV, se deberá informar a las mujeres que amamantan que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Hiperval®Plus. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir Hiperval®Plus durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.</p>
Hepatotoxicidad	No	<p>Dado que al presente, los datos de estudios clínicos no sugieren la posibilidad de que SV cause daño al hígado, se monitoreará la literatura, reportes de eventos adversos, etc. y se definirá la inclusión del riesgo en el prospecto, ante futuras revisiones.</p>
Impedimentos cognitivos	No	<p>Dado que en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca crónica, se conoce que las habilidades mentales se ven afectadas frecuentemente sin embargo, no se conoce si el tratamiento con SV tiene un efecto de aumento o disminución de las habilidades mentales y de ser así, por cuánto se monitoreará la literatura, reportes de eventos adversos, etc. y se definirá la inclusión del riesgo en prospecto, ante futuras revisiones.</p>
Interacción medicamentosa con estatinas	SI	<p>En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – INTERACCIONES OBSERVADAS QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA: Estatinas Datos obtenidos <i>in vitro</i> indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, Hiperval®Plus puede aumentar la</p>

		<p>exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas.</p> <p>La coadministración de Hiperval®Plus llega a duplicar la C_{máx} de la atorvastatina y sus metabolitos, y el ABC es hasta 1,3 veces mayor.</p> <p>Se debe proceder con precaución cuando se coadministra Hiperval®Plus y una estatina.</p> <p>No se observaron interacciones droga-droga clínicamente relevantes cuando se co-administraron simvastatina con Hiperval®Plus.</p>
Trombocitopenia (Disminución en el conteo de plaquetas)	SI	<p>En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS – 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 el complejo sacubitrilo/valsartán como con enalapril.</p>
Neutropenia (Disminución en el conteo de glóbulos blancos)	SI	<p>En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS – 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 el complejo sacubitrilo/valsartán como con enalapril.</p>
Información faltante importante		
Uso en población pediátrica	SI	<p>En prospecto, sección POBLACIONES ESPECIALES – PACIENTES PEDIÁTRICOS (MENORES DE 18 AÑOS): Hiperval®Plus no se ha estudiado en pacientes pediátricos.</p>
Pacientes con insuficiencia renal severa	SI	<p>En prospecto, sección POBLACIONES ESPECIALES – INSUFICIENCIA RENAL: Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al</p>

		LBQ657, pero no al valsartán. En pacientes con insuficiencia renal leve (60 mL/min/1.73 m ² ≤FGe<90 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 Hiperval®Plus a esta población, debido a la limitada información.
Pacientes que no hayan utilizado anteriormente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II	SI	En prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: 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 Hiperval®Plus 50 (sacubitrilo 24 mg/valsartán 26 mg) dos veces por día para los pacientes que no están recibiendo actualmente ningún inhibidor de la ECA 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 Hiperval®Plus cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de Hiperval®Plus 200 (sacubitrilo 97 mg/valsartán 103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.

3.2. Errores de medicación potenciales

El uso concomitante de **HIPERVAL® PLUS** 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 **HIPERVAL® PLUS** se deberá dejar transcurrir un período de lavado de 36 horas entre la administración de los dos fármacos

HIPERVAL® PLUS no se debe coadministrar con un ARA debido a su actividad como bloqueante de los receptores de la angiotensina II.



HIPERVAL® PLUS no se debe coadministrar con un ARA debido a su actividad como bloqueante de los receptores de la angiotensina II.

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 **HIPERVAL® PLUS** 50 (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 26 mg) dos veces por día para los pacientes que no están recibiendo actualmente ningún inhibidor de la ECA 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 **HIPERVAL® PLUS** cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de **HIPERVAL® PLUS** 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.

Ajuste de la dosis por Insuficiencia renal grave

Se recomienda una dosis inicial de **HIPERVAL® PLUS** 50 (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m²). Se recomienda precaución cuando se usa **HIPERVAL® PLUS** en estos pacientes debido a la escasa información. Duplicar la dosis de **HIPERVAL® PLUS** cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de **HIPERVAL® PLUS** 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg) dos veces por día, según la tolerancia del paciente.

No se necesita realizar ningún ajuste de la dosis inicial por insuficiencia renal leve (FGe=60-90 mL/1,73 m²) a moderada (FGe=30-60 mL/min/1,73 m²)

Ajuste de las dosis por Insuficiencia hepática

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

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

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

Pacientes pediátricos

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de **HIPERVAL® PLUS** 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.



HIPERVAL® PLUS 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

Uso concomitante con IECAs. No administrar dentro de las 36 horas posteriores al cambio de o a un IECA

Con el uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes



4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO

Problema de seguridad	Presión arterial baja
<p>Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)</p>	<p>Se incluye en prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hipercalemia, disfunción renal), se debe evaluar la posibilidad de ajustar la dosis de la co-medicación o de reducir transitoriamente la dosis de Hiperval® Plus.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección ADVERTENCIAS: Hiperval® Plus disminuye la presión arterial y puede causar hipotensión sintomática. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, tales como los pacientes con depleción de volumen y/o de sal (por ejemplo, aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), presentan un mayor riesgo. Se deberá corregir la depleción del volumen o de sal antes de administrar Hiperval® Plus 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 Hiperval® Plus temporariamente. En general, no es necesario interrumpir el tratamiento.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección CONSIDERACIONES CLINICAS – REACCIONES ADVERSAS/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 deberá observar de cerca a los neonatos con</p>

	<p>antecedentes de exposición intrauterina a Hiperval® Plus si se produce oliguria o hipotensión, se deberá evaluar la presión arterial y la perfusión renal.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con SV fueron hipotensión, etc.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS: Hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales en >20 mmHg) en un 17.6% y 4.76% de los pacientes tratados con SV comparado con un 11.9% y 2.67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección SOBREDOSIFICACIÓN: La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de Hiperval® Plus. Se deberá proporcionar un tratamiento sintomático.</p>
<p>1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> El proceso de farmacovigilancia de rutina será utilizado para monitorear la incidencia de la presión arterial baja.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Debido a la falta de ejercicio y costumbre por parte de los profesionales de la salud en reportar espontáneamente las reacciones adversas encontradas, Laboratorios Richmond decide tomar una actitud activa para facilitar dicha tarea.</p> <p><i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> En base a los resultados obtenidos, se evaluará la necesidad de actualizar el contenido del prospecto.</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Richmond visitará a los médicos y centros de salud, repartirá las planillas que se detallan en el anexo 1, que intentan</p>



	<p>simplificar el reporte, y entregará además el instructivo que se adjunta al mismo. A su vez, Richmond pasará a recoger estas planillas con una frecuencia bimestral.</p> <p>De ocurrir una Reacción Adversa Seria, la misma será reportada a ANMAT, dentro de los 15 días corridos de notificado este laboratorio. Laboratorios Richmond recopilará esta información en forma bimestral, y preparará un informe con la frecuencia descrita en el punto 7, salvo que algún reporte amerite adelantar el informe. El mismo incluirá además la información publicada en el exterior.</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: No corresponde
	Acciones propuestas: No corresponde
	Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: No corresponde
	Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde

Problema de seguridad	Insuficiencia renal
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>Se incluye en prospecto, sección FARMACOCINÉTICA: Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al LBQ657, pero no al valsartán. En pacientes con disfunción renal leve ($60 \text{ mL/min/1.73m}^2 \leq \text{FGe} < 2.7$ 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 Hiperval® Plus a esta población, debido a la limitada información. No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis, pero dado que LBQ657 y valsartán tienen alta unión a proteínas plasmáticas y, es improbable que se eliminen eficazmente mediante diálisis.</p> <p>Se incluye en prospecto, sección AJUSTE DE LA DOSIS POR INSUFICIENCIA RENAL GRAVE: Se recomienda una dosis inicial de Hiperval® Plus 50 (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 26 mg) dos veces por día para los pacientes insuficiencia renal severa ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). Se recomienda</p>

	<p>precaución cuando se usa Hiperval® Plus en estos pacientes debido a la escasa información. Duplicar la dosis de Hiperval® Plus cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de Hiperval® Plus 200 (Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg) dos veces por día según la tolerancia del paciente. No se necesita realizar ningún ajuste de la dosis inicial por insuficiencia renal leve (FGe=60-90 mL/1.73 m²) a moderada (FGe=30-60 mL/min/1.73m²)</p> <p>Se incluye en prospecto, sección ADVERTENCIAS – DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL: Como consecuencia de la inhibición de Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), se pueden anticipar disminuciones en la función renal en individuos susceptibles tratados con Hiperval® Plus. 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 Hiperval® Plus a pacientes con disfunción renal grave (ver Posología y Modo de Administración).</p> <p>Pacientes con estenosis de la arteria renal: Al igual que todos los fármacos que afectan el SRAA, Hiperval® Plus 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.</p> <p>En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – INTERACCIONES PREVISTAS QUE DETERMINAN UNA CONTRAINDICACIÓN: Se deberá evitar el uso de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal (eGFR<60 mL/min/1.73m²)</p>
--	--

	<p>En prospecto, sección FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINEs) INCLUYENDO A LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA CICLOOXIGENASA 2 (INHIBIDORES COX-2) Hiperval® Plus 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.</p> <p>En prospecto, sección CONSIDERACIONES CLINICAS – 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. Empleo en insuficiencia renal: No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 a 90 mL/min/1,73 m²) a moderada (eGFR 30 a 60 mL/min/1,73m²) es de 24/26 mg dos veces por día (Ver posología/dosificación – Modo de administración y Advertencias)</p> <p>En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con SV fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. Se notificó angioedema en pacientes tratados con SV (ver descripción de reacciones adversas seleccionadas)</p> <p>En prospecto, sección DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS: Insuficiencia renal; En un ensayo, se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con SV y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril.</p>
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material	<i>Objetivo y justificación:</i> El proceso de farmacovigilancia de rutina será utilizado para



educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	monitorear la incidencia de la insuficiencia renal.
	<i>Acciones propuestas:</i> Debido a la falta de ejercicio y costumbre por parte de los profesionales de la salud en reportar espontáneamente las reacciones adversas encontradas, Laboratorios Richmond decide tomar una actitud activa para facilitar dicha tarea.
	<i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> En base a los resultados obtenidos, se evaluará la necesidad de actualizar el contenido del prospecto.
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Richmond visitará a los médicos y centros de salud, repartirá las planillas que se detallan en el anexo 1, que intentan simplificar el reporte, y entregará además el instructivo que se adjunta al mismo. A su vez, Richmond pasará a recoger estas planillas con una frecuencia bimestral. De ocurrir una Reacción Adversa Seria, la misma será reportada a ANMAT, dentro de los 15 días corridos de notificado este laboratorio. Laboratorios Richmond recopilará esta información en forma bimestral, y preparará un informe con la frecuencia descrita en el punto 7, salvo que algún reporte amerite adelantar el informe. El mismo incluirá además la información publicada en el exterior.
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: No corresponde
	Acciones propuestas: No corresponde
	Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: No corresponde
	Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde



Problema de seguridad	Hipercalcemia
<p>Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)</p>	<p>En prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hipercalcemia, disfunción renal), se debe evaluar la posibilidad de ajustar la dosis de la co-medicación o de reducir transitoriamente la dosis de Hiperval® Plus.</p> <p>En prospecto, sección ADVERTENCIAS – Hipercalcemia: A través de sus acciones sobre SRAA, Hiperval® Plus puede producir hipercalcemia. Los fármacos que elevan las concentraciones de potasio y los suplementos de potasio deberán utilizarse con precaución cuando se administren concomitantemente con Hiperval® Plus. Si aparece una hipercalcemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la co-medicación. Se deberá monitorear el potasio sérico periódicamente y tratar adecuadamente, en especial en pacientes con factores de riesgo por hipercalcemia tales como insuficiencia renal severa, diabetes, hipoaldosteronismo, o una dieta rica en potasio. Puede que sea necesario reducir las dosis o interrumpir Hiperval® Plus (ver Posología y Modo de Administración)</p> <p>En prospecto, sección CONSIDERACIONES CLINICAS – REACCIONES ADVERSAS FETALES/NEONATALES: Se deberá observar de cerca a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a Hiperval® Plus para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hipercalcemia.</p>
<p>1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> El proceso de farmacovigilancia de rutina será utilizado para monitorear la incidencia de la hipercalcemia.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Debido a la falta de ejercicio y costumbre por parte de los profesionales de la salud en reportar espontáneamente las reacciones adversas encontradas, Laboratorios Richmond decide</p>



	<p>tomar una actitud activa para facilitar dicha tarea.</p> <p><i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> En base a los resultados obtenidos, se evaluará la necesidad de actualizar el contenido del prospecto.</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Richmond visitará a los médicos y centros de salud, repartirá las planillas que se detallan en el anexo 1, que intentan simplificar el reporte, y entregará además el instructivo que se adjunta al mismo. A su vez, Richmond pasará a recoger estas planillas con una frecuencia bimestral.</p> <p>De ocurrir una Reacción Adversa Seria, la misma será reportada a ANMAT, dentro de los 15 días corridos de notificado este laboratorio. Laboratorios Richmond recopilará esta información en forma bimestral, y preparará un informe con la frecuencia descrita en el punto 7, salvo que algún reporte amerite adelantar el informe. El mismo incluirá además la información publicada en el exterior.</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: No corresponde
	Acciones propuestas: No corresponde
	Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: No corresponde
	Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde

Problema de seguridad	Angioedema
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>En prospecto, sección POSOLOGÍA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACIÓN: El uso concomitante de Hiperval® Plus con un inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) está contraindicado debido al riesgo potencial de angioedema.</p> <p>En prospecto, sección CONTRAINDICACIONES: En pacientes con antecedente de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II – Angioedema hereditario.</p>

	<p>En prospecto, sección ADVERTENCIAS: Hiperval® Plus puede causar angioedema. Si se produce angioedema se deberá interrumpir la administración de Hiperval® Plus inmediatamente. Se deberá proporcionar 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. Hiperval® Plus 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 mg/1ml (0.3-0.5 ml) por vía subcutánea y tomar las medidas necesarias para garantizar el mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas. Hiperval® Plus ha sido asociado con una mayor tasa de incidencia de angioedema en pacientes de población negra que en otros pacientes.</p> <p>Los pacientes con antecedentes previos de angioedema pueden presentar un mayor riesgo de experimentar angioedema con Hiperval® Plus (ver reacciones adversas). No se podrá utilizar Hiperval® Plus 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)</p> <p>En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – INTERACCIONES PREVISTAS QUE DETERMINAN UNA CONTRAINDICACIÓN: El uso concomitante de Hiperval® Plus con un IECA está</p>
--	--

	<p>contraindicado debido a que la concomitancia de la inhibición de la neprililina (NEP) y la acción del IECA puede elevar el riesgo de producir angioedema.</p> <p>En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS: Se notificó angioedema en pacientes tratados con SV (ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas)</p> <p>En prospecto, sección DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS: Angioedema. Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con SV. Se notificó angioedema en un 0.5% de los pacientes tratados con SV comparado con un 0.2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes negros tratados con SV (2.4%) y enalapril (0.5%)</p>
<p>1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p><i>Objetivo y justificación:</i> El proceso de farmacovigilancia de rutina será utilizado para monitorear la incidencia de angioedema.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Debido a la falta de ejercicio y costumbre por parte de los profesionales de la salud en reportar espontáneamente las reacciones adversas encontradas, Laboratorios Richmond decide tomar una actitud activa para facilitar dicha tarea.</p> <p><i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> En base a los resultados obtenidos, se evaluará la necesidad de actualizar el contenido del prospecto.</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Richmond visitará a los médicos y centros de salud, repartirá las planillas que se detallan en el anexo 1, que intentan simplificar el reporte, y entregará además el instructivo que se adjunta al mismo. A su vez, Richmond pasará a recoger estas planillas con una frecuencia bimestral.</p> <p>De ocurrir una Reacción Adversa Seria, la misma será reportada a ANMAT, dentro de los 15 días corridos de notificado este laboratorio. Laboratorios Richmond recopilará esta información en forma bimestral, y preparará</p>



	un informe con la frecuencia descrita en el punto 7, salvo que algún reporte amerite adelantar el informe. El mismo incluirá además la información publicada en el exterior.
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: No corresponde
	Acciones propuestas: No corresponde
	Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: No corresponde
	Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde



Problema de seguridad	Toxicidad embrio-fetal/letalidad
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	En prospecto, sección PRECAUCIONES – DATOS DE TOXICIDAD PRE-CLÍNICA – CARCINOGENESIS – MUTAGENESIS – DETERIORO DE LA FERTILIDAD : Los estudios de desarrollo prenatal y postnatal llevados a cabo en ratas que recibieron sacubitrilo en dosis de hasta 750 mg/Kg/día y valsartán en dosis de hasta 600 mg/Kg/día indican que el tratamiento con Hiperval® Plus durante la organogénesis, la gestación y lactancia puede afectar al desarrollo y la supervivencia de las crías.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación</i> : No corresponde
	<i>Acciones propuestas</i> : No corresponde
	<i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas</i> : No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria</i> : No corresponde
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación</i> : No corresponde
	<i>Acciones propuestas</i> : No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas</i> : No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria</i> : No corresponde

Problema de seguridad	Lactancia
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – MUJERES EN EDAD FERTIL, EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD – LACTANCIA : No existe información alguna referida a la presencia de SV en la leche humana, a los efectos sobre los lactantes amamantados ni a los efectos sobre la producción de la leche. Se observó que SV está presente en la leche de las ratas. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes amamantados a partir de la exposición a SV, se deberá informar a las mujeres que amamantan que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Hiperval® Plus. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir Hiperval® Plus durante la lactancia, teniendo

	en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.
3- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde
4- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

Problema de seguridad	Hepatotoxicidad
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Dado que al presente, los datos de estudios clínicos no sugieren la posibilidad de que SV cause daño al hígado, se monitoreará la literatura, reportes de eventos adversos, etc. y se definirá la inclusión del riesgo en el prospecto, ante futuras revisiones.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde



Problema de seguridad	Impedimentos cognitivos
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	Dado que en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca crónica, se conoce que las habilidades mentales se ven afectadas frecuentemente sin embargo, no se conoce si el tratamiento con SV tiene un efecto de aumento o disminución de las habilidades mentales y de ser así, por cuánto se monitoreará la literatura, reportes de eventos adversos, etc. y se definirá la inclusión del riesgo en prospecto, ante futuras revisiones.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

Problema de seguridad	Interacción medicamentosa con estatinas
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	En prospecto, sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS – INTERACCIONES OBSERVADAS QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA: Estatinas. Datos obtenidos <i>in vitro</i> indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, Hiperval@Plus 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 co-administra Hiperval@Plus y una estatina. No se observaron interacciones droga-droga clínicamente relevantes cuando se co-administraron simvastatina con Hiperval@Plus.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de	<i>Objetivo y justificación:</i> El proceso de farmacovigilancia de rutina será utilizado para monitorear la incidencia de interacción medicamentosa con estatinas.



formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Acciones propuestas:</i> Debido a la falta de ejercicio y costumbre por parte de los profesionales de la salud en reportar espontáneamente las reacciones adversas encontradas, Laboratorios Richmond decide tomar una actitud activa para facilitar dicha tarea.
	<i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> En base a los resultados obtenidos, se evaluará la necesidad de actualizar el contenido del prospecto.
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Richmond visitará a los médicos y centros de salud, repartirá las planillas que se detallan en el anexo 1, que intentan simplificar el reporte, y entregará además el instructivo que se adjunta al mismo. A su vez, Richmond pasará a recoger estas planillas con una frecuencia bimestral.
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<i>Objetivo y justificación:</i> No corresponde
	<i>Acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> No corresponde
	<i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> No corresponde

Problema de seguridad	Trombocitopenia (disminución en el conteo de glóbulos blancos)
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS – 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 el complejo sacubitrilo/valsartán como con enalapril.
1- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<i>Objetivo y justificación:</i> El proceso de farmacovigilancia de rutina será utilizado para monitorear la incidencia de trombocitopenia.
	<i>Acciones propuestas:</i> Debido a la falta de ejercicio y costumbre por parte de los profesionales de la salud en reportar espontáneamente las reacciones adversas



	<p>encontradas, Laboratorios Richmond decide tomar una actitud activa para facilitar dicha tarea.</p> <p><i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> En base a los resultados obtenidos, se evaluará la necesidad de actualizar el contenido del prospecto.</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Richmond visitará a los médicos y centros de salud, repartirá las planillas que se detallan en el anexo 1, que intentan simplificar el reporte, y entregará además el instructivo que se adjunta al mismo. A su vez, Richmond pasará a recoger estas planillas con una frecuencia bimestral.</p>
2- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)	<p>Objetivo y justificación: No corresponde</p> <p>Acciones propuestas: No corresponde</p> <p>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: No corresponde</p> <p>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde</p>

Problema de seguridad	Neutropenia (Disminución en el conteo de glóbulos blancos)
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en el prospecto, rótulo)	<p>En prospecto, sección REACCIONES ADVERSAS – DESCRIPCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS – Anormalidades de laboratorio - Hemoglobina y Hematocritos:</p> <p>Se observaron disminuciones en la hemoglobina/hematocritos de > 20% en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados tanto con el complejo sacubitrilo/valsartán como con enalapril.</p>
3- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programas de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	<p><i>Objetivo y justificación:</i> El proceso de farmacovigilancia de rutina será utilizado para monitorear la incidencia de neutropenia.</p> <p><i>Acciones propuestas:</i> Debido a la falta de ejercicio y costumbre por parte de los profesionales de la salud en reportar espontáneamente las reacciones adversas encontradas, Laboratorios Richmond decide tomar una actitud activa para facilitar dicha tarea.</p>



	<p><i>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:</i> En base a los resultados obtenidos, se evaluará la necesidad de actualizar el contenido del prospecto.</p> <p><i>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria:</i> Richmond visitará a los médicos y centros de salud, repartirá las planillas que se detallan en el anexo 1, que intentan simplificar el reporte, y entregará además el instructivo que se adjunta al mismo. A su vez, Richmond pasará a recoger estas planillas con una frecuencia bimestral.</p>
<p>4- Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido)</p>	<p>Objetivo y justificación: No corresponde</p> <p>Acciones propuestas: No corresponde</p> <p>Criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: No corresponde</p> <p>Período de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria: No corresponde</p>



5. RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DEL PGR

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (rutina y adicionales)	Actividades de minimización de riesgos propuestas (rutina y adicionales)
Presión arterial baja	<ul style="list-style-type: none"> - Farmacovigilancia de rutina - Plan de minimización de riesgos 	<ul style="list-style-type: none"> - Advertencias y Reacciones adversas se encuentran incluidas en el prospecto - Distribución de planilla para simplificar el reporte de efectos adversos (Ver anexo I)
Insuficiencia renal	<ul style="list-style-type: none"> - Farmacovigilancia de rutina - Plan de minimización de riesgos 	<ul style="list-style-type: none"> - Advertencias, interacciones medicamentosas y Reacciones adversas se encuentran incluidas en el prospecto Distribución de planilla para simplificar el reporte de efectos adversos (Ver anexo I)
Hipercalemia	<ul style="list-style-type: none"> - Farmacovigilancia de rutina - Plan de minimización de riesgos 	<ul style="list-style-type: none"> - Advertencias y Reacciones adversas se encuentran incluidas en el prospecto - Distribución de planilla para simplificar el reporte de efectos adversos (Ver anexo I)
Angioedema	<ul style="list-style-type: none"> - Farmacovigilancia de rutina - Plan de minimización de riesgos 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicaciones y Reacciones adversas se encuentran incluidas en el prospecto - Distribución de planilla para simplificar el reporte de efectos adversos (Ver anexo I)
Interacción medicamentosa con estatinas	<ul style="list-style-type: none"> - Farmacovigilancia de rutina - Plan de minimización de riesgos 	<ul style="list-style-type: none"> - Interacciones medicamentosas se encuentran incluidas en el prospecto - Distribución de planilla para simplificar el reporte de efectos adversos (Ver anexo I)



Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none">- Farmacovigilancia de rutina- Plan de minimización de riesgos	<ul style="list-style-type: none">- Reacciones adversas se encuentran incluidas en el prospecto- Distribución de planilla para simplificar el reporte de efectos adversos (Ver anexo I)
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none">- Farmacovigilancia de rutina- Plan de minimización de riesgos	<ul style="list-style-type: none">- Reacciones adversas se encuentran incluidas en el prospecto- Distribución de planilla para simplificar el reporte de efectos adversos (Ver anexo I)



PERSONA DE CONTACTO PARA ESTE PGR

Nombre	Farm. Myriam Rozenberg
Cargo	Responsable de Farmacovigilancia
Teléfono	5555-1600 (int.: 1659)
Correo electrónico	mjrozenberg@richmondlab.com



6. PRESENTACIÓN DE DOCUMENTOS ACTUALIZADOS

La actualización del documento con los resultados del Plan de Gestión de Riesgos aplicado se realizará en forma semestral los dos primeros años tras el inicio de la comercialización, luego anualmente los dos años siguientes, y luego cada tres años a partir del 5to año.



Glosario:

A β	β -amiloide
AA	Antagonista de la Aldosterona
ABC	Área bajo la curva
AHU377	Sacubitrilo
ARA II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
ARB	Bloqueador del receptor de angiotensina
ARNI	Receptor de angiotensina - inhibidor de la neprilisina
AT1	Angiotensina II de tipo 1
BB	Betabloqueantes
BUN	Nitrógeno úrico en sangre
EAP	Edema agudo de pulmón
ECA	Enzima convertidora de la Angiotensina
EFR	Empeoramiento de la función renal
FC	Frecuencia cardíaca
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HF	Falla cardíaca
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Insuficiencia cardíaca
IC-FEp	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
IC-FEr	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
INRA	Inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica
LBQ657	Metabolito activo de sacubitrilo, inhibidor de la neprilisina
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LCR	Líquido céfalo-raquídeo
LCZ696	Sacubitril/Valsartán
LVEF	Fracción de eyección de ventrículo izquierda
NEP	Endopeptidasa neutra
NP	Péptido natri urético
SNC	Sistema nervioso central
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
SV	Sacubitrilo Valsartán
TSH	Hormona estimulante de la tiroides



Anexo 1 – Detalles del Plan de Minimización de Riesgo

Laboratorios Richmond llevará a cabo el presente Plan de Minimización de Riesgos visitando a los médicos y centros de salud, donde repartirá las planillas que se detallan a continuación, que intentan simplificar el reporte, y entregará además el instructivo que se adjunta a las mismas. A su vez, Richmond pasará a recoger estas planillas con una frecuencia bimestral, y preparará un informe con la frecuencia descrita en el punto 6, salvo que algún reporte amerite adelantar el informe. El mismo incluirá además la información publicada en el exterior.

De ocurrir una Reacción Adversa Seria, la misma será reportada a ANMAT, dentro de los 15 días corridos de notificado este laboratorio.

1a - Instructivo

Estimado Doctor:

El conocimiento sobre la toxicidad derivada del uso de los medicamentos genera preocupación entre los pacientes, los prescriptores, los dispensadores y las autoridades regulatorias.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) viene trabajando desde hace varios años para mejorar la calidad de la información obtenida a partir de las reacciones adversas producidas por los medicamentos. A tal efecto, se aprobó la Disposición ANMAT 2438/00 donde se incluye a la industria farmacéutica en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Por medio de la presente, queremos solicitar su colaboración, para disponer de una estadística relacionada con la administración de nuestro producto HIPERVAL® PLUS (Sacubitrilo 24 mg/Valsartán 26 mg; Sacubitrilo 49 mg/Valsartán 51 mg; Sacubitrilo 97 mg/Valsartán 103 mg).

Para precisar nuestra comunicación con Usted, acordamos las siguientes definiciones, que son las adoptadas por nuestra Autoridad Sanitaria, ver el cuadro a continuación:



Anexo 1b –

PLANILLA DE REPORTE DE EFECTO ADVERSO

PRODUCTO: **HIPERVAL® PLUS**

MÉDICO:

MATRÍCULA:

INSTITUCIÓN:

DATOS DEL PACIENTE

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE (usar iniciales):

Edad: Género (marcar con una cruz): F M Otro

Peso: Talla:

DIAGNOSTICO DEL PACIENTE

OTRAS PATOLOGÍAS CONCOMITANTES



TRATAMIENTO CON HIPERVAL® PLUS

Fecha de inicio del tratamiento (DD/MM/AAAA)	Dosis y frecuencia	Fecha fin del tratamiento (o último retiro de medicación) (DD/MM/AAAA)	Duración del tratamiento (DD/MM/AAAA)

TERAPIA CONCOMITANTE QUE RECIBE: (Enumerar medicamentos, dosis y frecuencias)

Medicamento (en lo posible mencionarlo por su nombre genérico)	Dosis	Frecuencia



CONTROLES ANTES DEL TRATAMIENTO (parámetros basales)

Completar los resultados obtenidos. Indicar la fecha.

En caso de no corresponder, marcar con una cruz la Columna "No aplica"

Agregar en "Otros", todo estudio adicional realizado no listado en esta tabla.

Estudio/Análisis		Resultados	Fecha (DD/MM/AAAA)	No Aplica	
Hemograma completo	Recuento de glóbulos rojos	mil / mm ³			
	Recuento de leucocitos:	mil / mm ³			
	Formula leucocitaria	Linfocitos:			
		Monocitos:			
		Neutrófilos:			
		Eosinófilos:			
		Basófilos:			
Plaquetas	mil / mm ³				
Glucemia					
Creatinina					
Examen cardíaco	ECG				
	Presión arterial				
	Ergometría				
	Ecocardiograma				
	Tomografía computada				
	Angiografía coronaria				
Función hepática	Albúmina				
	ALAT				
	ASAT				
	GGT				
	Bilirrubina				
Función renal	Nitrógeno ureico en sangre (BUN)				
	Creatinina en sangre				
	Depuración de creatinina				



	Creatinina en orina			
Examen neurológico				
Ecografía				
Resonancia nuclear magnética				
Otros estudios (Ecografía, resonancia nuclear, tomografía, etc.)				
Otros análisis (Electrolitos, carga viral, coagulación, medición de anticuerpos, etc.)				

FRECUENCIAS DE LAS VISITAS DE CONTROL

Marque con una cruz

Semanal		Trimestral	
Mensual		Semestral	
Bimestral		Otra (<i>indicar frecuencia</i>)	



PLANILLA A COMPLETAR EN CADA VISITA

Estudio/Análisis		Resultados	Fecha (DD/MM/AAAA)	No Aplica
Hemograma completo	Recuento de glóbulos rojos	mil / mm ³		
	Recuento de leucocitos	mil / mm ³		
	Formula leucocitaria	Linfocitos:		
		Monocitos:		
		Neutrófilos:		
		Eosinófilos:		
Basófilos:				
Plaquetas	mil / mm ³			
Glucemia				
Creatinina				
Examen cardíaco	ECG			
	Presión arterial			
	Ergometría			
	Ecocardiograma			
	Tomografía computada			
	Angiografía coronaria			
Función hepática	Albúmina			
	ALAT			
	ASAT			
	GGT			
	Bilirrubina			
Función renal	Nitrógeno ureico en sangre (BUN)			
	Creatinina en sangre			
	Depuración de creatinina			
	Creatinina en orina			
Examen neurológico				
Ecografía				



Resonancia nuclear magnética				
Otros estudios (Ecografía, resonancia nuclear, tomografía, etc.)				
Otros análisis (Electrolitos, carga viral, coagulación, medición de anticuerpos, etc.)				

Comentarios:



EVENTOS ADVERSOS INFORMADOS EN CADA VISITA

(Enumerar los eventos adversos relevantes)

Evento adverso	Fecha inicio del tratamiento	Fecha fin del tratamiento	Fecha de ocurrencia de la reacción adversa	Acción tomada	Observaciones



Planilla de Reporte ANMAT



INSTRUCCIONES PARA NOTIFICACIONES DE EVENTOS ADVERSOS

Lea atentamente toda la hoja antes de completarla, de este modo podrá llenarla con la mayor cantidad de datos posibles en sus casilleros correspondientes.

Escriba con letra clara, esto facilitará la evaluación y clasificación del evento.

Se define **evento adverso** como cualquier suceso médico nocivo y no intencionado que puede presentarse durante el tratamiento con un producto, pero que no tiene necesariamente una relación causal con el mismo. Un **efecto adverso** es una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.

Datos del paciente:

Escriba los datos conocidos del paciente. Puede usar iniciales para proteger la identidad del mismo.

Descripción del evento adverso:

Indique los signos y síntomas del evento adverso que desencadenó la notificación, incluyendo fecha de inicio y finalización. Aunque se trate de una reacción adversa conocida, es importante su notificación.

Medicamento:

Escriba en primer lugar el producto que usted cree que es el responsable del evento adverso. Indique el nombre genérico y el nombre comercial; la dosis; su frecuencia y vía de administración; las fechas de comienzo y final del tratamiento; las indicaciones de uso; número de dosis recibidas por el paciente; si se sospecha de falta de eficacia es importante consignar el nombre comercial, la fecha de vencimiento y el número de lote.

Exámenes complementarios relevantes:

Describa si existen exámenes complementarios de importancia que sean relevantes en el evento adverso junto con su resultado.



Condiciones médicas relevantes:

Indique la enfermedad de base y toda condición médica previa, de importancia.

Medicación concomitante:

Indique si el paciente recibió otra medicación o terapias alternativas (hierbas, venenos de serpientes, medicamentos homeopáticos, etcétera).

Resultado:

Marque con una cruz los casilleros necesarios.

Datos del comunicador del evento adverso (optativo):

Pueden ser sólo iniciales y contar con lo indispensable para canalizar una respuesta, si fuera necesario.

País: Argentina		Provincia:		Exámenes complementarios relevantes (con fecha y resultado):			
TIPO DE REPORTE Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/>				Enfermedad de base y condiciones médicas relevantes (alergia, semana de embarazo, alcohol, drogas, disfunción hepática o renal, tabaquismo, etc.):			
DATOS DEL PACIENTE: Apellido: Nombre: Peso: Edad: Sexo:							
DESCRIPCIÓN DEL EVENTO ADVERSO (incluyendo su duración)				Medicación concomitante (incluyendo terapias alternativas):			
				Resultado Requirió tratamiento <input type="checkbox"/> Riesgo de vida <input type="checkbox"/> Recuperado ad integrum <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> No recuperado aún <input type="checkbox"/> Muerte, fecha: <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Requirió o prolongó la hospitalización <input type="checkbox"/>			
				MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS			
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Dosis, frecuencia y vía de admin.	Comienzo Día/Mes/Año	Final Día/Mes/Año	Indicación de uso	Fecha de vencim.	N°Lote/serie
¿La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>				DATOS DEL COMUNICADOR Apellido y Nombre: Lugar de trabajo: Dirección: Profesión: Teléfono/Fax: E-mail:			
¿La reexposición al medicamento sospechoso generó el mismo o similar evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>							
Fecha de comienzo del evento: / / (Día/Mes/Año)				Fecha de este reporte: / / (Día/Mes/Año)			
PARA USO DEL DEPTO. DE FARMACOVIGILANCIA				Notificación N°:			
Imputabilidad				Código ATC:			
Intensidad				Código R. Adv:			
Av. de Mayo 869, piso 11. CP 1084. CABA. Tel: (011) 4340-0800. Int 1166. Fax: (011): 4340-0866 snfvg@anmat.gov.ar www.anmat.gov.ar							



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-77093809- -APN-DGA#ANMAT PGR prod. HIPERVAL PLUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 109 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.01 15:57:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.01 15:57:15 -03:00