



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

Disposición

Número: DI-2021-1779-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 5 de Marzo de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000025-20-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000025-20-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial RISTONEL 100 - RISTONEL 200 - RISTONEL 50 y nombre/s genérico/s VALSARTAN - SACUBITRILLO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF / 0 - 03/02/2020 13:55:06, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF / 0 - 03/02/2020 13:55:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF / 0 - 03/02/2020 13:55:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 03/02/2020 13:55:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 03/02/2020 13:55:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF / 0 - 03/02/2020 13:55:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 03/02/2020 13:55:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 03/02/2020 13:55:06 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 19/01/2021 14:12:11 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 19/01/2021 14:12:11 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000025-20-9

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.03.05 13:23:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.05 13:23:55 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RISTONEL® 50 – 100 - 200 VALSARTÁN / SACUBITRILO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera. Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos. Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto colateral que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Ristonel® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar **Ristonel®**.
3. ¿Cómo tomar **Ristonel®**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **Ristonel®**?
5. Conservación de **Ristonel®**.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Ristonel® y para qué se utiliza?

Ristonel® es un medicamento que contiene dos principios activos. El Sacubitrilo conocido como inhibidor de la neprilisina y Valsartán conocido como un bloqueante del receptor de la angiotensina.

Ristonel® se utiliza para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en adultos que cursa con dificultades en el corazón para la eyección de sangre de manera de reducir el riesgo de muerte cardiovascular y el riesgo de hospitalizaciones por esta condición.

En general este medicamento se utiliza en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca en lugar de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o de otro bloqueante del receptor de angiotensina.

Este tipo de insuficiencia cardíaca ocurre cuando el corazón es débil y no puede bombear suficiente sangre a los pulmones y al resto del cuerpo. Los síntomas más comunes de la insuficiencia cardíaca son dificultad para respirar, fatiga, cansancio e hinchazón de tobillos.

¿Cómo actúa Ristonel®?

Actúa bloqueando los efectos de la neprilisina por medio del Sacubitrilo y de los receptores de angiotensina por medio del Valsartán. Ello hace que los vasos sanguíneos se relajen y que se retenga menos agua; Esta situación resulta en un beneficio para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

2. Antes de tomar Ristonel®.

No debe tomar Ristonel®

- Si es alérgico al Sacubitrilo, Valsartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si está embarazada o en periodo de amamantamiento.
- Si está tomando otro tipo de medicamentos para la hipertensión arterial o para la insuficiencia cardíaca llamado inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (como por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril, entre otros). No debe comenzar a tomar **Ristonel®** hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de los anteriores medicamentos.
- Si tuvo una reacción alérgica que incluya inflamación de la cara, labios, lengua, garganta o dificultad para respirar conocida como “angioedema” mientras tomaba un tipo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina.
- Si tiene diabetes o problemas en los riñones y le están dando un medicamento para la presión arterial que contiene aliskiren.

Tenga especial cuidado con Ristonel®

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **Ristonel®**. Sobre todo si:

- Tiene problemas en el riñón o en el hígado.
- Tiene la presión sanguínea baja o está tomando cualquier otro medicamento que reduce la presión sanguínea (por ejemplo diuréticos) o tiene vómitos y diarrea.
- Las arterias del riñón se han estrechado.

Toma de Ristonel® con otros medicamentos

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos dietarios. El uso de **Ristonel®** con otros medicamentos puede causar efectos adversos. En especial comente a su médico si toma:

- Suplementos de potasio o sustitutos de la sal de mesa que contienen potasio. Su médico podría comprobar la cantidad de potasio en su sangre a intervalos regulares durante el tratamiento con **Ristonel®**.

- Sildenafil, un medicamento utilizado para la disfunción sexual eréctil.
- Medicamentos antiinflamatorios y analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2). Si está tomando uno de estos medicamentos, su médico podría querer comprobar su función renal cuando empiece o le ajuste el tratamiento.
- Litio, un tipo de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas.
- Otros medicamentos para tratar la presión arterial o problemas cardíacos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina o aliskiren.
- Furosemida, que pertenece a un tipo de medicamentos conocidos como diuréticos, que se utilizan para aumentar la cantidad de orina que usted produce.
- Algunos antibióticos como la rifampicina, inmunosupresores como la ciclosporina o medicamentos utilizados para el tratamiento del VIH como el ritonavir pueden aumentar el efecto del Valsartán.
- Fármacos del tipo de las estatinas que se utilizan para reducir las concentraciones elevadas del colesterol de la sangre.

Embarazo y lactancia

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar **Ristonel®** antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada.

No se recomienda administrar **Ristonel®** a mujeres durante el amamantamiento.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No debe utilizarse este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

Pueden utilizar **Ristonel®** a la misma dosis que otros adultos.

Conducción y uso de máquinas

Ocasionalmente algunas personas pueden sentirse mareadas o cansadas cuando toman **Ristonel®**. Si se siente mareado o cansado no conduzca o utilice máquinas.

3. Cómo tomar Ristonel®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. **Ristonel®** es de uso exclusivo por vía oral. Los comprimidos recubiertos no se pueden partir ni dividir en partes.

Habitualmente empezará tomando los comprimidos de 50 o 100 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche). Su médico decidirá su dosis inicial en función de qué medicamento ha estado tomando previamente. Su

médico ajustará entonces la dosis dependiendo de cómo responda al tratamiento hasta encontrarle la mejor dosis.

La dosis objetivo y de mantenimiento usual es de 200 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Trague los comprimidos con un vaso de agua. Puede tomar **Ristonel®** con o sin comida.

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

Algunos pacientes que toman **Ristonel®** pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de **Ristonel®**, o interrumpir su tratamiento con **Ristonel®** completamente.

Si toma más Ristonel® del que debe

Si usted tomó más cantidad de **Ristonel®** que las indicadas, contacte inmediatamente con su médico, vaya a un centro de atención médica inmediata o consulte con un centro de atención toxicológica:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800 3330 160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

Si olvida tomar Ristonel®

Si usted olvidó tomar una dosis, no se preocupe y tome la próxima dosis a la hora siguiente establecida. No tome una dosis doble para compensar la que se olvidó.

4. Cuáles son los posibles efectos adversos de Ristonel®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves: deje de tomar **Ristonel®** y busque atención médica inmediata si nota hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede producir dificultades para respirar o tragar. Estos podrían ser signos de angioedema.

Las personas que han experimentado angioedema antes de tomar **Ristonel®** pueden tener mayor riesgo de experimentarlo.

Otros posibles efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): presión sanguínea baja (mareos, sensación de aturdimiento), niveles altos de potasio en sangre (detectados en test sanguíneo), función renal disminuida (insuficiencia renal).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): tos, mareo, diarrea, nivel bajo de glóbulos rojos, cansancio, trastorno renal grave, nivel bajo de potasio en sangre (detectado en un test sanguíneo, dolor de cabeza, desmayo, debilidad, náuseas, presión sanguínea baja, dolor de estómago, vértigo).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): reacción alérgica con erupción y picor, mareo cuando se cambia de posición de sentado a de pie.

Estos no son todos los efectos adversos posibles del medicamento. Contacte a su médico para asesorarse sobre los efectos adversos.

5. Conservación de Ristonel®

Conservar a temperatura ambiente hasta 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ristonel®

Los principios activos son Valsartán y Sacubitrilo.

Cada comprimido recubierto de **Ristonel 50** contiene: Valsartán 26 mg; Sacubitrilo 24 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Ristonel 100** contiene: Valsartán 51 mg y Sacubitrilo 49 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Ristonel 200** contiene: Valsartán 103 mg y Sacubitrilo 97 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Presentaciones de Ristonel®

Ristonel 50 - 100 y 200 mg envases conteniendo: **30 comprimidos recubiertos** (6 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 5 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 3 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 2 blisters de 15 comprimidos recubiertos) y **60 comprimidos recubiertos** (12 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 10 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos)

**MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Este medicamento ha sido prescripto para su problema actual. No lo recomiende a otras personas.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°:

Director Técnico: Farm. Alfredo J. Boccardo

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Avenida Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com.

Fecha de última revisión: .../.....



TORRES Veronica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (PGR-EM)

PRODUCTO

RISTONEL®

**Valsartán - Sacubitrilo
Comprimidos recubiertos**

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

RISTONEL®

RISTONEL® 50 mg

RISTONEL® 100 mg

RISTONEL® 200 mg

Comprimidos recubiertos

Código ATC: C09DX04

**TITULAR QUE SOLICITA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

**Laboratorio ELEA PHOENIX S.A.
Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE)
Los Polvorines, Buenos Aires, Argentina
Laboratorio Farmacéutico**

PAIS DE NACIMIENTO INTERNACIONAL

ARGENTINA

FECHA DEL INFORME

Febrero 2020

Contenido

Información del Producto	4
1. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO.....	5
2. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA	45
3. EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE LAS ACCIONES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO	48
4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO.....	64
5. RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DEL PGR	64
6. Persona de contacto para este PGR.....	78
7. Presentación de documentos actualizados.....	78
8. Referencias bibliográficas	78

Información del Producto

Nombre comercial	RISTONEL
Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA)	Sacubitrilo y Valsartán
Grupo farmacoterapéutico (Código ATC)	C09DX04
Nombre del Titular de Autorización de Registro (TAR)	Laboratorio ELEA PHOENIX SA
Fecha y primer país de lanzamiento	Argentina
Países en los que se comercializa actualmente	
Fecha de presentación del PGR	
Versión N°	1

Breve descripción del producto (clase química, mecanismo de acción, etc.)	<p>Antagonista de la angiotensina II, otras combinaciones.</p> <p>RISTONEL es una combinación a dosis fijas en un mismo comprimido recubierto de un fármaco inhibidor de la neprilisina y un bloqueante del receptor de angiotensina II.</p> <p>RISTONEL contiene un fármaco inhibidor de la neprilisina, sacubitrilo y un bloqueante del receptor de angiotensina II, valsartán. RISTONEL inhibe la neprilisina que es una endopeptidasa neutra por medio del metabolito activo del pro fármaco sacubitrilo denominado LBQ657 y bloquea el receptor del tipo 1 de la angiotensina II a través del valsartán.</p> <p>Los efectos cardiovasculares y renales de RISTONEL en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca se atribuyen a los niveles elevados de péptidos que son degradados por la neprilisina tales como los péptidos natriuréticos, por LBQ657 y la inhibición en simultáneo de los efectos de la angiotensina II por medio de valsartán. Esta molécula 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>
Indicación(es) (aprobada y/o propuesta)	Sacubitrilo y Valsartán están indicados reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clase II a IV de la New York Association) y fracción de eyección reducida.

Posología, Preparación y Modo de Administración	<p>La dosis inicial recomendada de RISTONEL es de un comprimido de 100 mg (49 mg/51 mg) dos veces al día.</p> <p>La dosis se debe duplicar luego de 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo de un comprimido de RISTONEL 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, en función de la tolerancia del paciente.</p> <p>Se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos deben ser tragados con un vaso de agua.</p> <p>Si los pacientes experimentan problemas de tolerancia cómo por ejemplo presión arterial sistólica ≤ 95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal, entre otras, se recomienda ajustar los medicamentos que se toman en forma concomitante, la reducción temporal de la dosis de RISTONEL o la interrupción de RISTONEL.</p> <p>Ajuste de la dosis en pacientes que no reciben medicamentos del grupo de los IECA o del grupo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o que reciben dosis bajas de estos fármacos</p>
Forma farmacéutica y concentración(es)	<p>RISTONEL. Comprimidos recubiertos.</p> <p>Cada comprimido recubierto de RISTONEL 50 contiene: Sacubitrilo 24 mg y Valsartán 26 mg; ambos como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.</p> <p>Cada comprimido recubierto de RISTONEL 100 contiene: Sacubitrilo 49 mg y Valsartán 51 mg; ambos como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.</p> <p>Cada comprimido recubierto de RISTONEL 200 contiene: Sacubitrilo 97 mg y Valsartán 103 mg; ambos como complejo salino sódico de Sacubitrilo y Valsartán.</p>

1. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO

1.1 Preclínico

1.1.1 Resumen de los hallazgos de seguridad preclínicos

Preocupaciones de Seguridad no clínicas.

Carcinogénesis y mutagénesis

Los estudios de carcinogénesis conducidos en ratones y ratas con Sacubitrilo y valsartán no identificaron ningún potencial carcinogénico para esta combinación. La Cmax de

LBQ657 con la dosis alta de 1200 mg/kg/día en los ratones macho y hembra fue respectivamente de 14 y 16 veces aquella observada en los seres humanos con la máxima dosis recomendada para humanos (MDRH). La C_{max} de LBQ657 en las ratas macho y hembra con dosis de 400 mg/kg/día fue respectivamente de 1.7 y 3.5 veces aquella observada con la MDRH. Las dosis de valsartán estudiadas (dosis altas de 160 y 200 mg/kg/día en ratones y ratas respectivamente) fueron alrededor de 4 y 10 veces respectivamente la MDRH dependiendo de los mg/m².

Los estudios de mutagenicidad y elastogenicidad conducidos con esta combinación no revelaron ningún efecto a nivel genético y cromosómico.

Deterioro de la fertilidad

Sacubitrilo y Valsartán no demostró ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas hasta la dosis de 73 mg de Sacubitrilo / 77 mg de valsartán /kg/día.

Toxicología animal

Se evaluaron los efectos de esta combinación sobre las concentraciones de beta amiloide en el LCR y el tejido cerebral en monos cynomolgus jóvenes (de 2 a 4 años) tratados con Sacubitrilo y Valsartán (24 mg de Sacubitrilo / 26 mg de valsartán/kg/día) durante dos semanas. En este estudio la combinación Sacubitrilo y Valsartán afectó la depuración de A beta amiloide del LCR aumentando los niveles de LCR beta amiloide 1-40, 1-42 y 1-38. No hubo aumento correlativo en los niveles de beta amiloide en el cerebro. Además en el estudio de toxicología conducido en monos con dosis de Sacubitrilo 146 mg y Valsartán 154 mg/kg/día durante 39 semanas no hubo acumulación de beta amiloide en el cerebro.

Mecanismo de interacción con otros medicamentos

El tema está desarrollado en el punto 1.2.4.

1.2 Clínico

1.2.1 Limitaciones de la base de datos de seguridad

El tema está desarrollado en el punto 1.2.2.

1.2.1.1 Exposición en estudios clínicos

Eficacia clínica

Las dosis de 24 mg/ 26 mg, 49 mg/ 51 mg y 97 mg/ 103 mg de Sacubitrilo y valsartán se refirieron en algunas publicaciones como 50, 100 o 200 mg, respectivamente.

El estudio PARADIGM-HF fue un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego de 8.442 pacientes en el que se comparó la combinación a dosis fijas de sacubitrilo y valsartán con enalapril, ambos administrados a pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica, clasificación II-IV de NYHA y fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ modificada posteriormente a $\leq 35\%$) adicionalmente a otro tratamiento para la insuficiencia cardíaca. La variable principal fue la muerte cardiovascular (CV) o la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC). La duración media del seguimiento fue de 27 meses y se trató a los pacientes hasta durante 4,3 años. Se pidió a los pacientes que interrumpieran el tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA y que entraran en un periodo secuencial de pre inclusión simple ciego durante el cual recibieron tratamiento con enalapril 10 mg dos veces al día, seguido de un tratamiento ciego con Sacubitrilo y Valsartán 100 mg dos veces al día, aumentando hasta 200 mg dos veces al día. En ese momento fueron aleatorizados a un periodo doble ciego del ensayo durante el cual recibieron Sacubitrilo y Valsartán 200 mg o enalapril 10 mg dos veces al día.

La edad media de la población del ensayo fue de 64 años y un 19% tenían 75 años o más. En el momento de la aleatorización, el 70% de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca de grado II de la NYHA 24% de grado III y 0,7% de grado IV. La media de la FEVI fue el 29% y hubo 963 (11,4%) pacientes con una FEVI basal $>35\%$ y $\leq 40\%$.

En el grupo Sacubitrilo y Valsartán, un 76% de los pacientes se mantuvieron en la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día al final del ensayo (dosis media diaria de 375 mg). En el grupo enalapril, un 75% de los pacientes se mantuvo en la dosis objetivo de 10 mg dos veces al día al final del ensayo (dosis media diaria de 18,9 mg).

La combinación de Sacubitrilo y Valsartán fue superior frente a enalapril, reduciendo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 21,8% comparado con un 26,5% de los pacientes tratado con enalapril. La reducción absoluta del riesgo fue de un 4,7% para la combinación de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca, 3,1% para la muerte CV únicamente, y 2,8% para la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca únicamente. La reducción relativa del riesgo fue de un 20% frente a enalapril. Este efecto se observó al inicio y se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo. Ambos componentes contribuyeron a la reducción del riesgo.

La muerte súbita representó un 45% de muertes cardiovasculares y se redujo en un 20% en los pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán comparado con los pacientes tratados con enalapril (HR 0,80, $p=0,0082$). Los fallos de bomba representaron un 26% de las muertes cardiovasculares y se redujeron un 21% en los pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán comparado con los pacientes tratados con enalapril (HR 0,79, $p=0,0338$). Esta reducción del riesgo se observó de manera consistente en los subgrupos incluyendo: sexo, edad, raza, geografía, clasificación NYHA (II/III), fracción de eyección, función renal, antecedentes de diabetes o hipertensión, tratamiento previo para la insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Sacubitrilo y Valsartán mejoró la supervivencia con una reducción significativa en la mortalidad de un 2,8% (Sacubitrilo y Valsartán 17%, enalapril 19,8%). La reducción relativa del riesgo fue del 16% comparado con enalapril.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de esta medicación en menores de 18 años.

Uso post autorización en poblaciones no estudiadas en estudios clínicos:

No aplicable.

1.2.2. Poblaciones no estudiadas en fase pre-autorización

Poblaciones no estudiadas en estudios clínicos

Embarazo

No se recomienda el uso de Sacubitrilo y Valsartán durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

No hay datos en la utilización de Sacubitrilo y Valsartán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con este medicamento han mostrado toxicidad para la reproducción.

Con valsartán: la evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Dado que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARA II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial la continuación de la terapia con ARA II, a las pacientes que planifiquen un embarazo se

les debe cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se conozca el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARA II y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición al tratamiento con ARA II durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). En el caso de que la exposición a ARA II haya tenido lugar a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda la revisión por ultrasonidos de la función renal y craneal.

Con Sacubitrilo: no hay datos de la utilización de Sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Se deberá observar cercanamente a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a sacubitrilo y valsartán para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. En caso de producida oliguria o hipotensión arterial se deberá evaluar la perfusión renal. Puede ser necesario realizar exanguinotransfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.

Lactancia

Se desconoce si Sacubitrilo y Valsartán se excreta en la leche materna. Los componentes de este medicamento, sacubitrilo y valsartán, se excretaron en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, no se recomienda durante la lactancia.

Se debe decidir si abstenerse de la lactancia o interrumpir este medicamento durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de Sacubitrilo y Valsartán en la fertilidad humana. No se han demostrado problemas de fertilidad en los ensayos con ratas macho y hembra.

Población Pediátrica

No se estableció la seguridad y efectividad de RISTONEL en pacientes pediátricos.

Geriatría

No se observaron diferencias farmacocinéticas relevantes en adultos mayores (> 65 años) o muy mayores (> 75 años) en comparación con la población general.

Insuficiencia hepática

No requiere ajuste de dosis cuando se administra este medicamento a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child Pugh). La dosis de inicio para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B de Child Pugh) es de 50 mg dos veces por día. No se recomienda usar este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child Pugh), debido a que no hay estudios sobre estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada. En caso de insuficiencia renal severa (< 30 ml/min/1.73 m²) la dosis inicial debería ser de 50 mg dos veces por día.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

La influencia de Sacubitrilo y Valsartán sobre la capacidad de conducir u operar maquinarias es pequeña. Al conducir u operar maquinarias se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede producir mareos o fatiga.

Medidas adoptadas por las autoridades reguladoras y / o titulares de autorizaciones de comercialización por razones de seguridad

No aplicable

Exposición Post Autorización Fuera de Estudios Clínicos

No aplicable

Uso Post-autorización en poblaciones no estudiadas en estudios clínicos

No aplicable

Uso fuera de prospecto post autorización

No aplicable.

Estudio Epidemiológico post- exposición

No se han llevado a cabo estudios epidemiológicos para elucidar las cuestiones de seguridad o eficacia.

1.2.3. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Sacubitrilo y Valsartán fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. También angioedema.

La seguridad de Sacubitrilo y Valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se evaluó en el ensayo pivotal de fase 3 PARADIGM-HF, en el que se compararon pacientes tratados con esta combinación Vs enalapril. En este estudio 1.102 pacientes (10,5%) de la rama enalapril discontinuaron de manera permanente el ensayo, 5,6% por una reacción adversa; las más frecuentes fueron insuficiencia renal (1,7%), hiperpotasemia (1,7%) e hipotensión (1,4%). En la rama Sacubitrilo y Valsartán 10,4% de los pacientes discontinuó de manera permanente, 5,9% por una reacción adversa; las más frecuentes fueron insuficiencia renal (1,8%), hipotensión (1,7%) e hiperpotasemia (1,3%). La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa en el ensayo PARADIGM-HF ocurrió en 450 pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán (10,7%) y en 516 pacientes tratados con enalapril (12,2%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y por intervalos de frecuencia con las más frecuentes en primer lugar utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Problema	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia Hipopotasemia Hipoglucemia	Muy frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Síncope Mareo postural	Frecuente Frecuente Frecuente Poco frecuente
Trastornos del oído y del	Vértigo	Frecuente

laberinto		
Trastornos vasculares	Hipotensión Hipotensión ortostática	Muy frecuente Frecuente
Trastornos respiratorios y mediastínicos	Tos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Gastritis	Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Rash Angioedema	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal Insuficiencia renal aguda	Muy frecuente Frecuente
Trastornos generales	Fatiga Astenia	Frecuente Frecuente

Experiencia de post comercialización

No aplica

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

En el momento de preparación de este Plan de Gestión de Riesgo de Farmacovigilancia, no se encontraron nuevas informaciones de seguridad que modifiquen lo expuesto en este plan.

1.2.3.2. Descripción de los riesgos identificados y potenciales importantes

Para cada riesgo identificado o potencial importante presentar la siguiente información si está disponible

Riesgo identificado	Hipotensión
Frecuencia y seriedad del riesgo	Muy frecuente. La seriedad es proporcional al grado de hipotensión y su duración. Puede ser causa de hospitalización.
Frecuencia de los resultados	≥1/10. En PARADIGM-HF, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (20 mmHg) en un 17,6% y 4,76% de los pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva presentan con frecuencia hipotensión arterial que puede ser manifestación de descompensación con

	baja fracción de eyección.
Factores/grupos de riesgo	Insuficiencia cardiaca
Mecanismos posibles	Falla de bomba con aumento de la postcarga.
Posibilidad de ser evitado	<p>Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Si los pacientes experimentan problemas de tolerancia cómo por ejemplo presión arterial sistólica ≤ 95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal, entre otras, se recomienda ajustar los medicamentos que se toman en forma concomitante, la reducción temporal de la dosis de RISTONEL o la interrupción de RISTONEL.</p> <p>Prospecto: [<i>Reacciones Adversas</i>] Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Sacubitrilo y Valsartán fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. También angioedema.</p> <p>Prospecto: [<i>Interacciones</i>] <i>Aliskiren</i> El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (< 60 ml/min/1.73 m²). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Sacubitrilo y Valsartán con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.</p> <p>Prospecto: [<i>Sobredosis</i>] La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de este medicamento. Se deberá proporcionar tratamiento sintomático. Es improbable que se pueda eliminar Sacubitrilo y Valsartán mediante diálisis debido a su gran capacidad de unión a proteínas.</p> <p>Información para Paciente Tenga especial cuidado con RISTONEL Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiene la presión sanguínea baja o está tomando cualquier otro medicamento que reduce la presión sanguínea (por ejemplo diuréticos) o tiene vómitos y diarrea. <p>¿Cómo tomar RISTONEL? Algunos pacientes que toman RISTONEL pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo,</p>

	sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de RISTONEL, o interrumpir su tratamiento con RISTONEL completamente.
Fuente de la evidencia	Purvi Parwani, Ja Ciculation. Heart Failure patients with low blood pressure. 2012;5;819. Estudio PARADIGM HF

Riesgo identificado	Falla renal
Frecuencia y seriedad del riesgo	Insuficiencia renal: muy frecuente Insuficiencia renal aguda: frecuente
Frecuencia de los resultados	$\geq 1/10$ y $\geq 1/100$ a $< 1/10$ respectivamente. En PARADIGM-HF, se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Se estima que un 10% de la población padece insuficiencia renal crónica, pudiendo ser mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial
Factores/grupos de riesgo	Antecedentes de insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca.
Mecanismos posibles	La hipotensión arterial puede disminuir el filtrado glomerular, agravando la insuficiencia renal.
Posibilidad de ser evitado	Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Pacientes con insuficiencia renal: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis de RISTONEL 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa (< 30 ml/min/1.73 m ²). Duplicar la dosis de RISTONEL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente. Prospecto: [<i>Propiedades Farmacocinéticas</i>] Pacientes con insuficiencia renal: se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min/1.73 m ² < 60 ml/min/1.73 m ²) y grave (15 ml/min/1.73 m ² < 30 ml/min/1.73 m ²) fue 1.4 y 2.2 veces superior comparada con pacientes con

	<p>insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes que dializan. Sin embargo LBQ657 y valsartán se unen en alto grado a proteínas plasmáticas y por ello es improbable que se eliminen de manera efectiva con diálisis.</p> <p>Prospecto: [<i>Interacciones</i>]</p> <p><i>Aliskiren</i></p> <p>El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal ($< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Sacubitrilo y Valsartán con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.</p> <p><i>Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2)</i></p> <p>En los adultos mayores, sobre todo los que tienen la función renal comprometida o con depleción de volumen (por ejemplo aquellos en tratamiento con diuréticos), el uso concomitante de AINEs con RISTONEL puede resultar en un empeoramiento de la función renal, incluso insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe monitorear la función renal en forma periódica.</p> <p>Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>]</p> <p>Insuficiencia renal: la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión. La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (menos de $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$); estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de hipotensión. No hay experiencia con pacientes en el estadio final de enfermedad renal por lo cual no se recomienda utilizar este medicamento. En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (como por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa) el tratamiento con</p>
--	--

	<p>IECA y ARA II fue asociado a oliguria, uremia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear la creatinina sérica y reducir la dosis o suspender RISTONEL en los pacientes que desarrollan una disminución de la función renal de relevancia clínica.</p> <p>Al igual que todos los fármacos que afectan el sistema renina angiotensina aldosterona, RISTONEL puede incrementar los niveles de urea y creatinina plasmáticos en pacientes con estenosis renal unilateral y bilateral. En los pacientes con estenosis de la arteria renal se deberá monitorear la función renal.</p> <p>Información para Paciente No debe tomar RISTONEL Si tiene diabetes o problemas en los riñones y le están dando un medicamento para la presión arterial que contiene aliskiren.</p> <p>Tenga especial cuidado con RISTONEL Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiene problemas en el riñón o en el hígado. ○ Las arterias del riñón se han estrechado. <p>¿Cómo tomar RISTONEL? Algunos pacientes que toman RISTONEL pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de RISTONEL, o interrumpir su tratamiento con RISTONEL completamente.</p>
Fuente de la evidencia	Ensayos clínicos (PARADIGM-HF). McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, et al. Lefkowitz MP Rizkala ARPARADIGM-HF Investigators and Committees Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371(11):993–1004. [PubMed]

Riesgo identificado	Hiperkalemia
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se observó con mucha frecuencia. Puede provocar arritmias

Frecuencia de los resultados	≥1/10. Se notificaron hiperpotasemia y concentraciones de potasio sérico >5,4 mmol/l en 11,6% y 19,7% de los pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán y 14,0% y 21,1% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Frecuente manifestación de fallo renal.
Factores/grupos de riesgo	Pacientes con insuficiencia renal.
Mecanismos posibles	Disminución del filtrado glomerular. Efecto de diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona o el amiloride, suplementos de potasio, sustitutos de la sal (que contiene potasio) también pueden producir incrementos del potasio sérico
Posibilidad de ser evitado	<p>P prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Si los pacientes experimentan problemas de tolerancia cómo por ejemplo presión arterial sistólica ≤95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal, entre otras, se recomienda ajustar los medicamentos que se toman en forma concomitante, la reducción temporal de la dosis de RISTONEL o la interrupción de RISTONEL.</p> <p>Prospecto: [<i>Interacciones</i>] <i>Aliskiren</i> El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (< 60 ml/min/1.73 m²). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Sacubitrilo y Valsartán con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.</p> <p><i>Medicamentos o sales que modifican el potasio</i> Al igual que otros fármacos que bloquean la acción de la angiotensina II, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona o el amiloride, suplementos de potasio, sustitutos de la sal (que contiene potasio) pueden producir incrementos del potasio sérico.</p> <p>Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>] Hiperpotasemia: no se debe iniciar el tratamiento si los niveles de potasio sérico son > 5.4 mmol/l. El uso de Sacubitrilo y Valsartán se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia, aunque</p>

	<p>también se podría presentar hipopotasemia. Se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoaldosteronismo, o que reciben dietas altas en potasio o en tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides. Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis de Sacubitrilo y Valsartán o su interrupción. Si el nivel de potasio sérico es >5,4 mmol/l, se debe considerar la interrupción</p> <p>Prospecto: [<i>Reacciones Adversas</i>]</p> <p>Descripción de reacciones adversas seleccionadas <i>Hiperpotasemia y potasio sérico</i></p> <p>En PARADIGM-HF, se notificaron hiperpotasemia y concentraciones de potasio sérico >5,4 mmol/l en 11,6% y 19,7% de los pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán y 14,0% y 21,1% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.</p> <p>Información para Paciente</p> <p>Toma de RISTONEL con otros medicamentos</p> <p>Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos dietarios. El uso de RISTONEL con otros medicamentos puede causar efectos adversos. En especial comente a su médico si toma:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Suplementos de potasio o sustitutos de la sal de mesa que contienen potasio. Su médico podría comprobar la cantidad de potasio en su sangre a intervalos regulares durante el tratamiento con RISTONEL. <p>¿Cómo tomar RISTONEL?</p> <p>Algunos pacientes que toman RISTONEL pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de RISTONEL, o interrumpir su tratamiento con RISTONEL completamente.</p>
Fuente de la evidencia	Estudio Clínico PRADIGM-HF

Riesgo identificado	Angioedema
Frecuencia y seriedad del riesgo	En PARADIGM-HF, se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con esta combinación, comparados con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra tratados con Sacubitrilo y Valsartán (2,4%) y enalapril (0,5%).
Frecuencia de los resultados	Poco frecuente (>1/1.000 a <1/100)
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	La incidencia y prevalencia de angioedema es similar a la de la población control con otros medicamentos.
Factores/grupos de riesgo	Antecedentes de alergia medicamentosa y angioedema
Mecanismos posibles	Liberación de citoquinas por mecanismos inmunológicos. Interacciones medicamentosas: El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos del grupo de los IECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina y de la ECA puede aumentar el riesgo de angioedema.
Posibilidad de ser evitado	<p>Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>]</p> <p>Angioedema: se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán. Si se produce angioedema, este medicamento se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar. En los casos de angioedema en los que la hinchazón se limitaba a cara y labios, éste se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles en el alivio de los síntomas. El angioedema asociado con edema de laringe puede ser mortal. Cuando están involucradas la lengua, glotis o la laringe con probabilidad de causar obstrucción de la entrada de aire, se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado, p. ej.: solución de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), y/o las medidas necesarias para garantizar el flujo de entrada de aire. No se han estudiado pacientes con antecedentes previos de angioedema. Dado que podrían tener un riesgo mayor de angioedema, se recomienda precaución si este medicamento se utiliza en estos pacientes. Sacubitrilo y Valsartán está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con IECA o ARA II o con angioedema hereditario o</p>

	<p>idiopático. Los pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad mayor a desarrollar angioedema.</p> <p>Prospecto: [<i>Reacciones Adversas</i>]</p> <p>Descripción de reacciones adversas seleccionadas <i>Angioedema</i></p> <p>Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán. En PARADIGM-HF, se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con esta combinación, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra tratados con Sacubitrilo y Valsartán (2,4%) y enalapril (0,5%).</p> <p>Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <p><i>IECA</i></p> <p>El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos del grupo de los IECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina y de la ECA puede aumentar el riesgo de angioedema.</p> <p>RISTONEL no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con IECA. El tratamiento con IECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de RISTONEL.</p> <p>Información para Paciente</p> <p>No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si tuvo una reacción alérgica que incluya inflamación de la cara, labios, lengua, garganta o dificultad para respirar conocida como “angioedema” mientras tomaba un tipo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina.</p> <p>Cuáles son los posibles efectos adversos de RISTONEL</p> <p>Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.</p> <p>Algunos efectos adversos pueden ser graves: deje de tomar RISTONEL y busque atención médica inmediata si nota hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede producir dificultades para respirar o tragar. Estos podrían ser signos de angioedema.</p> <p>Las personas que han experimentado angioedema antes de tomar RISTONEL pueden tener mayor riesgo de experimentarlo.</p>
Fuente de la evidencia	Estudio Clínico PRADIGM-HF

Riesgo identificado	Toxicidad/Letalidad Embrío-fetal
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se sabe que la exposición al tratamiento con ARA II durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).
Frecuencia de los resultados	No hay datos en humanos
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	No hay datos
Factores/grupos de riesgo	Pacientes femeninos en edad reproductiva
Mecanismos posibles	Fetotoxicidad
Posibilidad de ser evitado	<p>Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>] Embarazo (sobre todo durante el segundo y tercer trimestre) y lactancia.</p> <p>Prospecto: [<i>Poblaciones especiales</i>] Embarazo No se recomienda el uso de Sacubitrilo y Valsartán durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.</p> <p>No hay datos en la utilización de Sacubitrilo y Valsartán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con este medicamento han mostrado toxicidad para la reproducción.</p> <p>Con valsartán: la evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Dado que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARA II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial la continuación de la terapia con ARA II, a las pacientes que planifiquen un embarazo se les debe cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se conozca el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARA II y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición al tratamiento con ARA II durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución</p>

	<p>de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). En el caso de que la exposición a ARA II haya tenido lugar a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda la revisión por ultrasonidos de la función renal y craneal.</p> <p>Con Sacubitrilo: no hay datos de la utilización de Sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.</p> <p>Se deberá observar cercanamente a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a sacubitrilo y valsartán para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. En caso de producida oliguria o hipotensión arterial se deberá evaluar la perfusión renal. Puede ser necesario realizar exanguinotransfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.</p> <p>Información para Paciente No debe tomar RISTONEL Si está embarazada o en período de amamantamiento.</p> <p>Embarazo y lactancia Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar RISTONEL antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada.</p>
Fuente de la evidencia	Estudios preclínicos

Riesgo Potencial	Toxicidad infantil/Neonatal por la exposición a través de la leche materna
Frecuencia y seriedad del riesgo	No se cuenta con experiencia
Frecuencia de los resultados	Se supone que puede excretarse por la leche materna
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	No se cuenta con este dato
Factores/grupos de riesgo	Pacientes amamantando
Mecanismos posibles	Paso de la medicación a la leche materna.
Posibilidad de ser evitado	Prospecto: [<i>Poblaciones especiales</i>] Lactancia

	<p>Se desconoce si Sacubitrilo y Valsartán se excreta en la leche materna. Los componentes de este medicamento, sacubitrilo y valsartán, se excretaron en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, no se recomienda durante la lactancia.</p> <p>Se debe decidir si abstenerse de la lactancia o interrumpir este medicamento durante la lactancia.</p> <p>Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Embarazo (sobre todo durante el segundo y tercer trimestre) y lactancia. <p>Información para Paciente No debe tomar RISTONEL Si está embarazada o en período de amamantamiento.</p> <p>Embarazo y lactancia No se recomienda administrar RISTONEL a mujeres durante el amamantamiento.</p>
Fuente de la evidencia	Estudios preclínicos

Riesgo Potencial	Hepatotoxicidad
Frecuencia y seriedad del riesgo	Las alteraciones del metabolismo hepático pueden afectar los niveles plasmáticos de la medicación. No se ha detectado daño hepático presuntamente provocado por la medicación.
Frecuencia de los resultados	No se cuenta con este dato en insuficiencia hepática moderada o grave.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	La insuficiencia cardiaca retrógrada puede provocar estasis hepática con alteraciones de la función.
Factores/grupos de riesgo	Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.
Mecanismos posibles	Alteración del metabolismo hepático.
Posibilidad de ser evitado	<p>Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>]</p> <p>Pacientes con insuficiencia hepática: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda una dosis de RISTONEL 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación de Child Pugh B). Duplicar la dosis de RISTONEL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente. No se recomienda el uso de este</p>

	<p>medicamento en pacientes con insuficiencia hepática severa.</p> <p>Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis. <p>Prospecto: [<i>Propiedades Farmacocinéticas</i>]</p> <p>Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la exposición a Sacubitrilo aumentó en 1,5 y 3,4 veces, LBQ657 aumentó en 1,5 y 1,9 veces y valsartán aumentó en 1,2 y 2,1 veces, respectivamente, comparado con individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, las exposiciones a concentraciones libres de LBQ657 aumentaron en 1,47 y 3,08 veces respectivamente, y las exposiciones a concentraciones libres de valsartán aumentaron en 1,09 y 2,20 veces respectivamente, comparado con individuos sanos. Esta combinación no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.</p> <p>Información para Paciente</p> <p>No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si tiene una enfermedad en el hígado severa.</p> <p>Tenga especial cuidado con RISTONEL</p> <p>Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si:</p> <p>Tiene problemas en el riñón o en el hígado.</p>
Fuente de la evidencia	Estudios clínicos. Estudio Clínico PRADIGM-HF

Riesgo Potencial	Deterioro cognitivo
Frecuencia y seriedad del riesgo	La insuficiencia cardíaca congestiva con hipotensión y falla de bomba puede provocar deterioro cognitivo.
Frecuencia de los resultados	Sería frecuente en este tipo de descompensaciones.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	No se cuenta con este dato
Factores/grupos de riesgo	Pacientes con patología cerebrovascular. En pacientes medicados con litio debe tenerse en cuenta lo mencionado en el prospecto de envase: <i>Litio:</i> Se han informado incrementos en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas del receptor de la angiotensina II. Se debe monitorear los niveles de litio séricos durante

	el uso concomitante con RISTONEL.
Mecanismos posibles	Beta amiloide: la neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en el aclaramiento β -amiloide (β A) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de Sacubitrilo y Valsartán en dosis de 194 mg y 206 mg respectivamente una vez al día durante 2 semanas a voluntarios sanos se asoció con un aumento en el LCR de β A1-38 comparado con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de β A1-40 y β A 1-42 en el LCR. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.
Posibilidad de ser evitado	<p>Prospecto: [<i>Propiedades Farmacodinámicas</i>] Beta amiloide: la neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en el aclaramiento β-amiloide (βA) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de Sacubitrilo y Valsartán en dosis de 194 mg y 206 mg respectivamente una vez al día durante 2 semanas a voluntarios sanos se asoció con un aumento en el LCR de βA1-38 comparado con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de βA1-40 y βA 1-42 en el LCR. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.</p> <p>Prospecto: [<i>Toxicidad Preclínica</i>] <i>Toxicología animal</i> Se evaluaron los efectos de esta combinación sobre las concentraciones de beta amiloide en el LCR y el tejido cerebral en monos cynomolgus jóvenes (de 2 a 4 años) tratados con Sacubitrilo y Valsartán (24 mg de Sacubitrilo / 26 mg de valsartán/kg/día) durante dos semanas. En este estudio la combinación Sacubitrilo y Valsartán afectó la depuración de A beta amiloide del LCR aumentando los niveles de LCR beta amiloide 1-40, 1-42 y 1-38. No hubo aumento correlativo en los niveles de beta amiloide en el cerebro. Además en el estudio de toxicología conducido en monos con dosis de Sacubitrilo 146 mg y Valsartán 154 mg/kg/día durante 39 semanas no hubo acumulación de beta amiloide en el cerebro.</p>
Fuente de la evidencia	Estudios clínicos y preclínicos

Riesgo Potencial	Interacciones con estatinas
Frecuencia y seriedad del riesgo	Se ha descrito una interacción con los mecanismo transportadores de las estatinas pudiendo

	incrementar los niveles plasmáticos de las mismas.
Frecuencia de los resultados	No se cuenta con este dato
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	No se cuenta con este dato
Factores/grupos de riesgo	Pacientes con trastornos del metabolismo lipídico
Mecanismos posibles	Interacción en los mecanismos de transporte
Posibilidad de ser evitado	<p>Prospecto: [<i>Interacciones</i>] <i>Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 (estatinas)</i> Los datos in vitro indican que Sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3. RISTONEL puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas. La administración de Sacubitrilo y Valsartán aumentó la C_{máx} de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el ABC en hasta 1,3 veces. Se debe tener precaución cuando se administre RISTONEL junto con estatinas. No se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administró de forma conjunta con simvastatina.</p> <p>Información para Paciente Toma de RISTONEL con otros medicamentos Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos dietarios. El uso de RISTONEL con otros medicamentos puede causar efectos adversos. En especial comente a su médico si toma: Fármacos del tipo de las estatinas que se utilizan para reducir las concentraciones elevadas del colesterol de la sangre.</p>
Fuente de la evidencia	Estudios clínicos

Riesgo Potencial	Trombocitopenia
Frecuencia y seriedad del riesgo	No se conoce en relación a la medicación.
Frecuencia de los resultados	No se cuenta con este dato
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Se ha reportado mayor trombocitopenia en pacientes con insuficiencia cardiaca.
Factores/grupos de riesgo	Insuficiencia cardiaca
Mecanismos posibles	Falla de bomba con esplenomegalia y secuestro trombocitario. Mecanismos inmunoalérgicos.
Posibilidad de ser evitado	Los datos actualmente disponibles no soportan la necesidad de medidas de minimización para este riesgo en pacientes con IC.

Fuente de la evidencia	Dtsch Med Wochenschr. 1976 Sep 17;101(38):1381-4.[Frequency and pathogenesis of thrombocytopenia in cardiac failure].[Article in German]Heck J, Keitel K, Wüsthoff D, Gehrman G.
------------------------	--

Riesgo Potencial	Neutropenia
Frecuencia y seriedad del riesgo	La neutropenia ha sido comunicada durante el uso de fármacos antihipertensivos en pacientes con insuficiencia cardiaca.
Frecuencia de los resultados	No se cuenta con este dato.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	No se cuenta con este dato en los estudios con sacubitrilo y valsartán.
Factores/grupos de riesgo	Neutropenia e insuficiencia cardiaca.
Mecanismos posibles	No se cuenta con este dato.
Posibilidad de ser evitado	Los datos actualmente disponibles no soportan la necesidad de medidas de minimización para este riesgo en pacientes con IC.
Fuente de la evidencia	Meyer's Side Effects of Cardiovascular Drugs By Jeffrey K. Aronson. Elsevier 2009; Williams, Manual de hematología, Marban 2005

Información faltante	Uso en pacientes pediátricos
Frecuencia y seriedad del riesgo	No se realizaron estudios en pediatría
Frecuencia de los resultados	No se tiene este dato.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	No se cuenta con el dato
Factores/grupos de riesgo	Pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca.
Mecanismos posibles	No se cuenta con estudios en pediatría.
Posibilidad de ser evitado	Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Pacientes pediátricos y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y eficacia de esta medicación en menores de 18 años. Prospecto: [<i>Poblaciones especiales</i>] Pediatría No se estableció la seguridad y efectividad de RISTONEL en pacientes pediátricos. Información para Paciente Niños y adolescentes (menores de 18 años) No debe utilizarse este medicamento en niños y

	adolescentes menores de 18 años.
Fuente de la evidencia	No se cuenta con estudios en pediatría.

Información faltante	Uso en pacientes con falla renal severa
Frecuencia y seriedad del riesgo	No se cuenta con estudios clínicos en falla renal severa
Frecuencia de los resultados	No se cuenta con suficientes datos.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	No se cuenta con este dato
Factores/grupos de riesgo	Pacientes con insuficiencia renal
Mecanismos posibles	Insuficiencia renal.
Posibilidad de ser evitado	<p>Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Pacientes con insuficiencia renal: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis de RISTONEL 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa (<30 ml/min/1.73 m²). Duplicar la dosis de RISTONEL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente.</p> <p>Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>] Insuficiencia renal: la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión. La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (menos de 30 ml/min/1.73 m²); estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de hipotensión. No hay experiencia con pacientes en el estadio final de enfermedad renal por lo cual no se recomienda utilizar este medicamento. En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (como por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa) el tratamiento con IECA y ARA II fue asociado a oliguria, uremia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear la creatinina sérica y reducir la dosis o suspender RISTONEL en los pacientes que desarrollan una disminución de la función renal de relevancia clínica. Al igual que todos los fármacos que afectan el</p>

	<p>sistema renina angiotensina aldosterona, RISTONEL puede incrementar los niveles de urea y creatinina plasmáticos en pacientes con estenosis renal unilateral y bilateral. En los pacientes con estenosis de la arteria renal se deberá monitorear la función renal.</p> <p>Prospecto: [<i>Propiedades Farmacocinéticas</i>] Pacientes con insuficiencia renal: se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min/1.73 m² < 60 ml/min/1.73 m²) y grave (15 ml/min/1.73 m² < 30 ml/min/1.73 m²) fue 1.4 y 2.2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve (60 ml/min/1.73 m² < 90 ml/min/1.73 m²). La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes que dializan. Sin embargo LBQ657 y valsartán se unen en alto grado a proteínas plasmáticos y por ello es improbable que se eliminen de manera efectiva con diálisis.</p> <p>Información para Paciente Tenga especial cuidado con RISTONEL Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si: Tiene problemas en el riñón o en el hígado.</p>
Fuente de la evidencia	No se cuenta con este dato

Información faltante	Datos a largo plazo en el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca
Frecuencia y seriedad del riesgo	En el estudio Paradigm, la duración media del seguimiento fue de 27 meses y se trató a los pacientes hasta durante 4,3 años.
Frecuencia de los resultados	No se cuenta con experiencia a plazos más largos que los mencionados.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	No se cuenta con este dato.
Factores/grupos de riesgo	No se cuenta con este dato.
Mecanismos posibles	No se cuenta con este dato.
Posibilidad de ser evitado	Los datos actualmente disponibles no soportan la necesidad de medidas de minimización para este riesgo en pacientes con IC.

Fuente de la evidencia	estudio PARADIGM-HF
------------------------	---------------------

Información faltante	Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca naive respecto de uso de ACEI/ARB
Frecuencia y seriedad del riesgo	No se cuenta con suficiente información.
Frecuencia de los resultados	No se cuenta con suficiente información
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	En el estudio Paradigm, se pidió a los pacientes que interrumpieran el tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA y que entraran en un periodo secuencial de pre inclusión simple ciego durante el cual recibieron tratamiento con enalapril 10 mg dos veces al día, seguido de un tratamiento ciego con Sacubitrilo y Valsartán 100 mg dos veces al día, aumentando hasta 200 mg dos veces al día, por ese motivo no hay suficiente información en pacientes que no estuvieran recibiendo ACEI/ARB
Factores/grupos de riesgo	No se cuenta con suficiente información
Mecanismos posibles	No se cuenta con suficiente información
Posibilidad de ser evitado	Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Ajuste de la dosis en pacientes que no reciben medicamentos del grupo de los IECA o del grupo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o que reciben dosis bajas de estos fármacos La experiencia en pacientes que no estén tomando IECA o ARA II o tomando dosis bajas de estos medicamentos es limitada, por lo tanto en estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces al día y un aumento lento de dosis (duplicando la dosis cada 2-4 semanas) hasta alcanzar la dosis objetivo de RISTONEL de 200 mg dos veces por día de acuerdo a la tolerancia del paciente.
Fuente de la evidencia	No se cuenta con suficiente información.

1.2.4. Interacciones con otros medicamentos, alimentos, fitoterapéuticos

Interacciones que resultan en contraindicaciones

IECA

El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos del grupo de los IECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina y de la ECA puede aumentar el riesgo de angioedema.

RISTONEL no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con IECA. El tratamiento con IECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de RISTONEL.

Aliskiren

El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (< 60 ml/min/1.73 m²). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Sacubitrilo y Valsartán con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.

Interacciones que resultan en la no recomendación de uso asociado

RISTONEL contiene valsartán y por lo tanto no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA II.

Interacciones que requieren precaución

Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 (estatinas)

Los datos in vitro indican que Sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3. RISTONEL puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas. La administración de Sacubitrilo y Valsartán aumentó la C_{máx} de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el ABC en hasta 1,3 veces. Se debe tener precaución cuando se administre RISTONEL junto con estatinas. No se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administró de forma conjunta con simvastatina.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil)

La adición de una dosis única de sildenafil a Sacubitrilo y Valsartán en estado estacionario en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial comparado con la administración de Sacubitrilo y Valsartán solo. Por ello, se debe tener precaución cuando se inicie sildenafil u otro inhibidor de la PDE-5 en pacientes tratados con RISTONEL.

Medicamentos o sales que modifican el potasio

Al igual que otros fármacos que bloquean la acción de la angiotensina II, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona o el amiloride, suplementos de potasio, sustitutos de la sal (que contiene potasio) pueden producir incrementos del potasio sérico.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2)

En los adultos mayores, sobre todo los que tienen la función renal comprometida o con depleción de volumen (por ejemplo aquellos en tratamiento con diuréticos), el uso concomitante de AINEs con RISTONEL puede resultar en un empeoramiento de la función renal, incluso insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe monitorear la función renal en forma periódica.

Litio

Se han informado incrementos en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas del receptor de la angiotensina II. Se debe monitorear los niveles de litio séricos durante el uso concomitante con RISTONEL.

Furosemida

La administración concomitante de RISTONEL con furosemida no tuvo efecto en la farmacocinética de RISTONEL pero redujo la Cmax 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.

Nitratos

No hubo interacciones medicamentosas entre RISTONEL y la nitroglicerina intravenosa en relación a la reducción de la presión sanguínea. La administración concomitante de nitroglicerina y RISTONEL se asoció con una diferencia de tratamiento de 5 latidos por minuto en el ritmo cardíaco comparado con la administración de solo nitroglicerina. Puede ocurrir un efecto similar en la frecuencia cardíaca cuando se co-administra con nitratos vía sublingual, oral o mediante parches transdérmicos. En general, no se requiere ajuste de dosis.

Transportadores OATP y MRP2

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 Sacubitrilo y Valsartán junto con inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p. ej.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (ej. 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.

Metformina

La administración concomitante de RISTONEL y metformina redujo tanto la C_{max} como el ABC de metformina en un 23%. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con RISTONEL en pacientes que estén tomando metformina, se debe evaluar el estado clínico del paciente.

Efecto de los fármacos coadministrados con RISTONEL

Dado que el metabolismo de Sacubitrilo + valsartán mediado por la enzima CYP450 es mínimo no se espera que la coadministración con fármacos que afectan a las enzimas CYP450 afecte la farmacocinética de esta combinación. Los estudios dedicados a la interacción medicamentosa demostraron que la coadministración de furosemida, warfarina, digoxina, carvedilol, la combinación de levonorgestrel y etinilestradiol, amlodipina, omeprazol, hidroclorotiazida, metformina, atorvastatina y sildenafil no alteró la exposición sistémica a Sacubitrilo, LBQ657 ni a valsartán.

1.6.4. Epidemiología de la enfermedad y de la indicación

En las últimas décadas, los avances en prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular han sido muy importantes. Las muertes relacionadas con ella disminuyeron aproximadamente en un 30% a expensas del descenso en síndromes coronarios agudos, enfermedades valvulares y congénitas, hipertensión arterial (HTA) no controlada y algunas arritmias. Sin embargo, la IC continúa siendo una excepción y cuenta con altas tasas anuales de internación, las cuales aumentaron sostenidamente desde hace 4 décadas. Esto se debería a la disminución del riesgo de mortalidad de muchas enfermedades, pero las que luego desarrollarán IC; al aumento de la muerte de miocitos con el envejecimiento de la población asociado a efectos cardíacos de condiciones comórbidas, lo cual se eleva con la edad de la población, y por último a que el pronóstico de la IC mejora lenta pero progresivamente, incrementando de tal forma la prevalencia de esta condición. La IC es primariamente una enfermedad de los ancianos

que afecta a un 10% de los hombres y un 8% de las mujeres mayores de 60 años. 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 (< 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. 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.

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. A pesar de las limitaciones epidemiológicas por reclutar datos provenientes de distintas estructuras de investigación y tener una distribución poblacional no acorde con la real, ofrece información interesante. La edad promedio fue de 67,6 años con una proporción de sexo femenino del 39%. La etiología isquémica en promedio del 36% es llamativamente más baja que en registros europeos o norteamericanos que en general ocupan la mitad de las causas, probablemente debido a subdiagnóstico. La enfermedad de Chagas como etiología fue menos frecuente de lo que se podía estimar –menos del 10% en todos los estudios incluidos en esta revisión y 4,4% en promedio–, mientras que en otros estudios realizados en Latinoamérica es responsable del 20% de las miocardiopatías dilatadas. En registros internacionales se describe que el grupo de pacientes con IC-FEp (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada) se encuentra en aumento y ocupa cerca de la mitad de la población. En el estudio argentino, en promedio, solo un tercio pertenece a esta forma y sin tendencia al incremento. Si bien hubo un aumento en la prescripción de fármacos específicos recomendados por las guías a través del tiempo, ésta fue proporcionalmente menor que en los registros internacionales. La causa más importante de descompensación de la IC ha sido identificada como el incumplimiento de las indicaciones médicas, tanto en lo concerniente a la medicación, como a las medidas higiénico-dietéticas. Esto representó el 30 al 40% de la necesidad de internación, lo que

empeora gravemente el pronóstico y calidad de vida de los enfermos y es la principal fuente de los altos costos de la IC.

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. Además, la IC es la principal causa de internación en pacientes mayores de 65 años con elevada tasa de reinternación. La IC-FEp representa entre el 30 y el 50% de los casos y tiene un pronóstico similar al de la IC-FEr (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida), predomina en ancianos y mujeres y su evolución clínica no ha variado en las últimas décadas en parte porque no se han logrado tratamientos eficaces.

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

1.6.4.1. Descripción de cada indicación del medicamento

Indicación/población objetivo	Insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida.
Incidencia de la población objetivo	1 a 3 casos por 1000/paciente/año
Prevalencia de la población objetivo	2 a 6%, pero aumenta con la edad (< 1% en menores de 50 años, 5% entre 50-70 años y 10% en mayores de 70)
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.
Perfil demográfico de la población objetivo	La IC es primariamente una enfermedad de los ancianos que afecta a un 10% de los hombres y un 8% de las mujeres mayores de 60 años.

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

Indicación/Población Objetivo	
Co-morbilidad importante	Hipertensión
Incidencia, prevalencia, mortalidad	La hipertensión arterial es el factor de riesgo más comúnmente detectado en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca, y su tratamiento ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca en un 52%.

	<p>En el estudio Framingham de los 392 pacientes que desarrollaron IC, el 91% era hipertensos, siendo el riesgo de desarrollar IC en los hipertensos doble entre los hombres y el triple entre las mujeres con respecto a los normotensos, y aumentando la incidencia de IC al aumentar la edad y el grado de severidad de la hipertensión. De este estudio también se desprende que la hipertensión es el principal factor de riesgo para el desarrollo de IC a nivel poblacional, tanto en hombres como en mujeres. En estudios realizados en España se describen datos similares, mostrando HTA un 71%, aproximadamente, de los pacientes diagnosticados de IC. Sólo el 19% de los hipertensos con IC tenían la presión arterial sistólica (PAS) bien controlada según las directrices internacionales (< 130 mmHg). Además, estudios publicados desde principios de siglo sitúan a la insuficiencia cardíaca como la primera causa de muerte entre los sujetos hipertensos. Así, Janeway¹⁵ (1913) en una serie de 458 hipertensos encontró que el 31,6 % de las muertes se debían a insuficiencia cardíaca, y en la serie de 189 hipertensos de Flaxman¹⁶ (1936), el 64 % de las muertes se debieron a insuficiencia cardíaca, falleciendo más del 85 % de los pacientes dentro del año siguiente al diagnóstico de insuficiencia cardíaca conflictiva (ICC).</p>
Perfil demográfico	7 de cada 10 personas con insuficiencia cardíaca presentan hipertensión arterial.

Indicación/Población Objetivo	
Co-morbilidad importante	Cardiopatía isquémica
Incidencia, prevalencia, mortalidad	Continúa siendo la causa más frecuente de internación por enfermedad cardiovascular.
Perfil demográfico	Pacientes de promedio de 65 años de edad.

Indicación/Población Objetivo	
Co-morbilidad importante	Anemia (definida como Hb < 12 mg/dl)
Incidencia, prevalencia, mortalidad	Se observa en 55,6% de los pacientes con ICC, observándose que aumenta paralelamente con la severidad de la IC.
Perfil demográfico	Común en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Indicación/Población Objetivo	
Co-morbilidad importante	Diabetes
Incidencia, prevalencia, mortalidad	<p>El estudio Framingham ha demostrado un aumento del riesgo de padecer IC en pacientes con DM. Comparando hombres y mujeres diabéticos con no diabéticos, la incidencia de IC fue de 4 veces y 8 veces, respectivamente. Entre el 15 y el 35% de los pacientes reclutados en ensayos clínicos de IC (disfunción sistólica y/o diastólica) tienen antecedentes de DM. En el casos de IC aguda más del 40% y el 43% de IC crónica tiene una glucemia en ayunas anormal o diabetes no diagnosticada. La alteración de la tolerancia a la glucosa (especialmente en la mujer) puede correlacionarse con el desarrollo de hipertrofia ventricular, disfunción cardíaca e IC. Entre los ancianos con DM-2 más de 1 cada 5 desarrolla IC. Por cada aumento del 1% en la hemoglobina glicosilada en pacientes ambulatorios, hay entre un 8 y un 18% aumento de riesgo de desarrollar IC y un riesgo aumentado de internaciones y/o muerte del 12%. Con respecto a la presentación de IC en pacientes con DM-2 hay un aumento de 10 veces del riesgo de muerte, comparados con aquellos sin evidencias de IC. En la DM existe una miocardiopatía específica relacionada con afectación de la microcirculación miocárdica, factores metabólicos y/o fibrosis miocárdica. Por esa razón la diabetes es un factor de riesgo independiente del desarrollo de IC. La extensión del trastorno metabólico se correlaciona con el riesgo de desarrollar IC. Según Fonarow el estudio Framingham ha revelado un incremento de 2,4 veces de IC sintomática en hombres con DM y de 5,0 veces de IC sintomática en mujeres diabéticas, independientemente de coexistencia de HTA o de EC. Además acelera o facilita el desarrollo de aterosclerosis, infarto de miocardio o cardiopatía isquémica. Es más frecuente en diabéticos la presencia de HTA e hipertrofia ventricular izquierda que contribuyen al desarrollo de IC, y desde el punto de vista fisiopatológico comparte procesos tales como hiperactividad simpática (que puede provocar aumento de resistencia a la insulina), disfunción endotelial y estrés oxidativo. Existiría una miocardiopatía por DM vinculada a alteraciones de la microcirculación y factores metabólicos, base</p>

	<p>probable de disfunción cardíaca. La DM predispone a IC, siendo también válida la inversa. En pacientes con IC internados participando en ensayos clínicos o registros la prevalencia de DM va del 26 al 47%., siendo la prevalencia en la población general de EEUU de 4-8%. En la DM la energética miocárdica descansa en el metabolismo de los ácidos grasos, y el aumento de éstos va a provocar incremento del consumo de oxígeno miocárdico, favoreciendo la presentación de isquemia, disminución de función contráctil y eventualmente arritmias. Las drogas usadas para el tratamiento de la diabetes pueden tener efectos adversos en el caso de IC. La administración de insulina provoca mayor activación del SNS, incrementa la resistencia vascular y la hipertrofia cardíaca y vascular, así como la disfunción endotelial. Las sulfonilureas interfieren con el acondicionamiento miocárdico por isquemia previa dejando al mismo más susceptible a la injuria; además pueden inducir incrementos de niveles de insulina y aumento de presentación de eventos cardiovasculares. Las biguanidas como la metformina son drogas consideradas poco seguras en la IC por la eventual presentación de acidosis láctica, hecho que se hace más evidente cuando existe IR. Las tiazolidinedionas como la rosiglitazona tienen efectos beneficiosos sobre los lípidos, la presión arterial y la función endotelial, pero provocan retención de líquidos y aumento de peso.</p> <p>La relación entre diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (CV) está muy bien establecida, al sufrir de IC 2,5 veces más que la población no diabética. La diabetes no solo aumenta el riesgo para IC, sino también acelera su aparición y desarrollo, al ser la carga acumulativa de la glucemia un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de la enfermedad cardíaca.(7) La mayoría de los pacientes diabéticos mueren de alguna complicación cardiovascular, y la mortalidad en adultos debido a la enfermedad del corazón es de dos a cuatro veces superior que aquéllos que no padecen de diabetes mellitus.(7) El mantener cifras de glucemia controladas es de suma importancia, pues algunos medicamentos que se usan para tratar la diabetes pueden exacerbar los síntomas de IC, o el riesgo de hospitalización por IC</p>
Perfil demográfico	La diabetes es más común en pacientes con ICC

	que en la población control.
--	------------------------------

Indicación/Población Objetivo	
Co-morbilidad importante	Insuficiencia renal
Incidenia, prevalencia, mortalidad	En el estudio ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), en ~120.000 pacientes hospitalizados se encontró ERC (definida pr FGL < 60 ml/mim/1,73 m ²) en el 64% de esa población. La mortalidad por enfermedad cardiaca es 10-30 veces mayor en pacientes en diálisis por IR que en la población normal. Epidemiológicamente, luego de hacer una estratificación según la edad, se encuentra que la mortalidad CV es 5 veces mayor en los pacientes con IR que en la población general.
Perfil demográfico	La insuficiencia renal de distintos grados esta frecuentemente relacionada a ICC e hipertensión arterial.

1.2.5.3. Para cada riesgo identificado o potencial (ej. falla hepática) presentar la epidemiología de la condición de la población objetivo cuando no fue expuesta al medicamento

Riesgo (Identificado, potencial o información faltante)	Epidemiología sin el tratamiento
Riesgo identificado: Hipertensión	La hipertensión arterial es frecuente en la población general.
Riesgo identificado: Falla renal	Se ha reportado que hasta un 7% de la población presentaría algún grado de insuficiencia renal. Este porcentaje es mayor en pacientes hipertensos
Riesgo identificado: Hiperkalemia	Riesgo frecuente en pacientes con insuficiencia renal.
Riesgo identificado:	Siendo los episodios de angioedema poco frecuentes en pacientes que no consumen

Angioedema	medicación, se ha visto que el angioedema se encuentra con mayor frecuencia asociado al consumo de AINES o de inhibidores de ACE.
Riesgo identificado: Toxicidad/Letalidad embrio-fetal	Los casos de toxicidad o letalidad embriofetal están generalmente asociados a los antecedentes de ingesta de medicamentos por la madre durante el primer trimestre de embarazo o a factores toxico ambientales.
Riesgo potencial: Toxicidad infantil/Neonatal por la exposición a través de la leche materna	Varios medicamentos pueden excretarse por la leche, por lo que existe riesgo de toxicidad del lactante si la madre consume medicamentos.
Riesgo potencial: Hepatotoxicidad	El daño hepático no inducido por medicamentos suele originarse en hepatitis viral.
Riesgo potencial: Deterioro cognitivo	El deterioro cognitivo puede deberse a insuficiencia cardiaca congestiva que afecte la circulación cerebral, por lo que es más frecuente que en la población control.
Riesgo potencial: Interacciones con estatinas	El nivel plasmático de las estatinas podría incrementarse debido al uso de inhibidores de su transportador, como puede ocurrir con sacubitrilo.
Riesgo potencial: Trombocitopenia	Se han registrado casos de trombocitopenia no medicamentosa en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, lo que ha sido atribuido a secuestro esplénico. Esto es poco común.
Información faltante: Uso en pacientes pediátricos	No se cuenta con este dato
Información faltante: Uso en pacientes con falla renal severa	No se cuenta con datos suficientes
Información faltante: Datos a largo plazo en el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca	No se cuenta con este dato.
Información faltante: Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca naive respecto de uso de ACEI/ARB	No se cuenta con suficiente número de casos.

1.2.6. Efectos adversos de clase farmacológica

El perfil de efectos adversos de los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA) es similar para todos estos fármacos, siendo los más frecuentes cefalea, mareos y fatiga. También se han descrito infección de vías respiratorias superiores, dolor de espalda y efectos adversos a nivel gastrointestinal con telmisartán (náuseas, dispepsia y dolor abdominal). En general son bien tolerados y la diferencia más importante con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) es la práctica desaparición de la tos seca persistente como efecto adverso. En cambio en cuanto al angioedema, efecto adverso grave pero poco frecuente de los IECA, no parece haber diferencias ya que se han comunicado varios casos asociados a losartán y valsartán lo que indica el desconocimiento en el mecanismo de producción. La incidencia de insuficiencia renal en ancianos con insuficiencia cardíaca y sin historia de enfermedad renal anterior, es similar con losartán y captopril.

Al igual que los IECA, los ARA pueden afectar la función renal y aumentar las concentraciones séricas de potasio.

En el sistema cardiovascular, la neprilisina fragmenta numerosos péptidos vasoactivos. Algunos de estos péptidos tienen efectos vasodilatadores (incluidos los péptidos natriuréticos, la adrenomedulina y la bradicinina), y otros ejercen efectos vasoconstrictores (angiotensina I y II y endotelina-1, entre otros). No obstante, la neprilisina muestra diversas afinidades relativas a diferentes sustratos; la máxima afinidad es la que tiene por el péptido natriurético auricular, el péptido natriurético de tipo C y las angiotensinas I y II, y su mínima afinidad, por el péptido natriurético tipo B (BNP), la endotelina-1 y la bradicinina.

El candoxatrilo mostró unos efectos preliminares prometedores sobre los parámetros hemodinámicos. Sin embargo, otro INEP, el ecadotril, conllevó un aumento de la mortalidad, sin que hubiera indicio alguno de eficacia clínica en comparación con placebo en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Por consiguiente, se abandonó el desarrollo de los INEP en monoterapia para la insuficiencia cardíaca. Posteriormente, algunos estudios mostraron evidencia que indicaba una activación concurrente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, junto con potenciación de la bioactividad de los péptidos natriuréticos. Estas observaciones inspiraron el desarrollo y las pruebas de

otros productos que combinan actividad de INEP e inhibidora de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), y ello condujo a los fármacos conocidos como inhibidores de vasopectidasa. Se han desarrollado varios inhibidores de vasopectidasa, como el omapatrilat, el fasidotriilo, el sampatrilat y el mixanprilo. Después de numerosos estudios, hubo en este campo un gran desánimo cuando se observó que el omapatrilat causaba un exceso de episodios de angioedema clínicamente relevante. Posteriormente se desarrolló un nuevo concepto, la combinación de INEP y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), lo que condujo a una nueva clase de fármacos denominados inhibidores de los receptores de angiotensina y neprilisina (IRAN). El sacubitrilo/valsartán, un IRAN, es el primero de esta clase terapéutica, y ha mostrado unos resultados mejores que lo esperado en el ensayo PARADIGM-HF.

1.2.7. Otros requerimientos

1.2.7.1. Potencial de daño por sobredosis

En el prospecto se incluye la siguiente información:

Hay información limitada en relación a la sobredosificación en humanos con la combinación de Sacubitrilo y Valsartán. En los voluntarios sanos se estudiaron las dosis únicas de 583 mg de sacubitrilo y 617 mg de valsartán y las dosis múltiples de 437 mg de sacubitrilo y 463 mg de valsartán durante 14 días. Todas fueron bien toleradas.

La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de este medicamento. Se deberá proporcionar tratamiento sintomático. Es improbable que se pueda eliminar Sacubitrilo y Valsartán mediante diálisis debido a su gran capacidad de unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobre dosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología.

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800 3330 160

En la información para pacientes se incluye la siguiente información:

Si toma más RISTONEL del que debe

Si usted tomó más cantidad de RISTONEL que las indicadas, contacte inmediatamente con su médico, vaya a un centro de atención médica inmediata o consulte con un centro de atención toxicológica.

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800 3330 160

1.2.7.2. Potencial de transmisión de agentes infecciosos

No aplica.

1.2.7.3. Discontinuación y/o efecto rebote.

No aplica.

1.2.7.4. Potencial de errores de medicación

Un riesgo potencial puede surgir por:

- Cambio / sustitución a nivel de médico / farmacéutico: Se reportara en caso de detectarse.

1.2.7.5. Descripción de los errores de medicación durante el programa de ensayos clínicos

No aplica.

1.2.7.6. Potencial de uso indebido para fines ilegales

Abuso de drogas: No se espera ningún riesgo potencial de abuso de drogas.

1.2.7.7. Medidas preventivas durante la comercialización

La información sobre el producto / prospecto es la información de seguridad de referencia en la que los profesionales de la salud (HCP) pueden referirse a las recomendaciones aprobadas.

La información sobre el producto en el prospecto e información para pacientes es la información de seguridad en la que los pacientes pueden tomar conocimiento de las recomendaciones aprobadas

1.2.7.8. Efecto de la falla del dispositivo

No aplica.

1.2.7.9. Informes de errores de medicación con el producto comercializado

No se considera probable dadas las explicaciones contenidas tanto en el prospecto como en información para pacientes.

1.2.7.11. Cuestiones pediátricas específicas

No está indicado en este grupo etario.

1.2.7.11.1. Cuestiones identificadas en los planes de investigación pediátrica:

No existe actualmente un Plan de Investigación Pediátrico

1.2.7.11.2. Potencial de uso fuera de la etiqueta en pediatría

No existe una recomendación de uso en la población pediátrica como se indica en el prospecto.

1.2.8. Conclusiones

No se consideran nuevos problemas de seguridad en este módulo.

1.3. Resumen:

Riesgo identificado

Hipotensión
Falla Renal
Hiperkalemia
Angioedema
Toxicidad/Letalidad Embrio-fetal

Riesgo potencial

Toxicidad infantil/Neonatal por la exposición a través de la leche materna
Hepatotoxicidad
Deterioro cognitivo
Interacciones con estatinas

Trombocitopenia
Neutropenia

Información faltante

Uso en pacientes pediátricos
Uso en pacientes con falla renal severa
Datos a largo plazo en el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca
Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca naive respecto de uso de ACEI/ARB

2. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

2.1. Farmacovigilancia de Rutina

Desde el inicio de la comercialización se realizarán las siguientes acciones de FV:

El sistema de farmacovigilancia de rutina recolecta la información de seguridad que el laboratorio recibe desde múltiples fuentes. Las de mayor frecuencia provienen de los reportes espontáneos realizados por los pacientes y/o por los profesionales a través del sistema de atención al cliente y de los realizados por los profesionales médicos a través de canales específicos (e-mail dedicado, fuerza de ventas, etc.).

En caso de detectarse un Evento Adverso Serio, el mismo es reportado a la Autoridad Regulatoria en forma expedita dentro de los plazos establecidos por la normativa vigente. Los eventos adversos no serios son igualmente informados en forma bimestral en formato tabular establecido para tal fin.

El laboratorio cuenta con un servicio de farmacovigilancia que recolecta la información de seguridad que recibe desde múltiples fuentes. Las de mayor frecuencia provienen de los reportes espontáneos realizados por los pacientes y/o por los profesionales a través del sistema de atención al cliente y de los realizados por los profesionales médicos a través de canales específicos (e-mail dedicado, fuerza de ventas, etc.).

Capacitación del personal, según sus funciones y responsabilidades, en la importancia de la detección oportuna, registro y notificación de todo evento adverso ocurrido durante el tratamiento con RISTONEL.

Generación y presentación a la Autoridad Regulatoria de Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS) con periodicidad acorde a la fecha de lanzamiento del producto, incorporando la evaluación continua de la relación riesgo/beneficio.

Información actualizada a los Profesionales de Salud sobre los comunicados y disposiciones de Autoridad Regulatoria, las modificaciones de los prospectos, así como de todo aspecto que asegure un uso correcto del producto.

Revisión de la literatura científica nacional e internacional con el fin de detectar eventos adversos u otros temas de seguridad relacionados con RISTONEL.

Proveer y difundir entre los Profesionales de Salud un Servicio de Consultas y Recepción de Notificaciones amigable y simplificado durante las 24 horas, con posibilidades de registro e interacción durante el seguimiento de sus pacientes.

2.2 Farmacovigilancia adicional

No se prevén actividades de farmacovigilancia adicionales

2.3. Resumen de los problemas de seguridad y de las Acciones de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)

Se realizará monitoreo de incidencia, severidad, seriedad y consecuencias de cada evento adverso a través de reportes de casos de seguridad individuales y el agregado periódico de las revisiones médicas de estudios clínicos y reportes durante la comercialización.

Revisiones y comentarios en IPAS

Agregado de revisiones entre los intervalos de presentación de IPAS.

Análisis de tendencias en caso de cambios en su frecuencia.

Se podrán hacer también actividades de farmacovigilancia adicionales, tales como:

Proveer a los médicos tratantes de formularios para que los médicos indiquen si el paciente presentó o no eventos adversos.

En caso de la existencia de eventos, el médico deberá completar el formulario de eventos adversos reportará al Laboratorio.

Se evaluarán las actividades de minimización de riesgos (por ejemplo material educacional) y se implementarán más acciones de ser necesarias.

Problema de seguridad	Acciones de farmacovigilancia
------------------------------	--------------------------------------

Riesgo identificado: Hipotensión	Farmacovigilancia de rutina
Riesgo identificado: Falla Renal	Farmacovigilancia de rutina
Riesgo identificado: Hiperkalemia	Farmacovigilancia de rutina
Riesgo identificado: Angioedema	Farmacovigilancia de rutina
Riesgo identificado: Toxicidad/Letalidad Embrio-fetal	Farmacovigilancia de rutina
Riesgo potencial: Toxicidad infantil/Neonatal por la exposición a través de la leche materna	Farmacovigilancia de rutina
Riesgo potencial: Hepatotoxicidad	Farmacovigilancia de rutina
Riesgo potencial: Deterioro cognitivo	Farmacovigilancia de rutina
Riesgo potencial: Interacciones con estatinas	Farmacovigilancia de rutina
Riesgo potencial: Trombocitopenia	Farmacovigilancia de rutina
Riesgo potencial: Neutropenia	Farmacovigilancia de rutina
Información faltante: Uso en pacientes pediátricos	Farmacovigilancia de rutina
Información faltante: Uso en pacientes con falla renal severa	Farmacovigilancia de rutina
Información faltante: Datos a largo plazo en el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca	Farmacovigilancia de rutina

Información faltante: Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca naïve respecto de uso de ACEI/ARB	Farmacovigilancia de rutina

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

En el punto 1.3., se mencionaron los siguientes riesgos:

Riesgo identificado	Hipotensión Falla Renal Hiperkalemia Angioedema Toxicidad/Letalidad Embrio-fetal
Riesgo potencial	Toxicidad infantil/Neonatal por la exposición a través de la leche materna Hepatotoxicidad Deterioro cognitivo Interacciones con estatinas Trombocitopenia Neutropenia
Información faltante	Uso en pacientes pediátricos Uso en pacientes con falla renal severa Datos a largo plazo en el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca naïve respecto de uso de ACEI/ARB

Los objetivos de las medidas de minimización de riesgo se refieren a:

- Disminuir la incidencia del evento
- Concientizar a los prescriptores sobre las reacciones adversas y su severidad.
- Recomendar sobre el uso de pre medicación para disminuir severidad
- Recomendar actividades de rutina previas a la administración del tratamiento
- Caracterizar el perfil de seguridad de RISTONEL.

Las medidas de minimización de riesgo de rutina para cada preocupación de seguridad serán la inclusión de las mismas en el prospecto e información para pacientes. En cada IPAS se realizará la revisión y comentarios periódicos con análisis de tendencia en caso de cambios de frecuencia.

- **Acciones de Minimización de Riesgos de Rutina**

Información de seguridad y de modo de administración en el prospecto durante toda la etapa de comercialización.

Presentación de informes del Plan de Gestión de riesgo

ELEA PHOENIX preparará un reporte de seguimiento periódicamente después de iniciada la comercialización de RISTONEL, con los datos obtenidos mediante estas acciones. En dicho informe se presentará la evaluación de la implementación del PGR con el siguiente formato:

Especialidad Medicinal	(nombre comercial, IFA y presentaciones)
Número de certificado	(número)
Número de informe	(número)
Período que abarca el informe	(fechas)
Inicio de comercialización en Argentina	(fecha)
Número de unidades vendidas en Argentina	(durante el período informado)
Número de notificaciones enviadas al SNFVG	(durante el período informado)
PGR local (Argentina): un resumen con los riesgos importantes, las acciones de farmacovigilancia y minimización de riesgos que se aplicarán en el período siguiente	Aquí se expresarán también: <ul style="list-style-type: none">• Temas importantes de seguridad que hayan surgido durante el período (en caso que los hubiera).• Cambios referentes a seguridad en el prospecto, indicando número de expediente.

- **Acciones de Minimización de Riesgos Adicionales**

No se prevén acciones de minimización de riesgos adicionales.

3.1. Para cada problema de seguridad presentar resumen de actividades de minimización de riesgo planificadas

Problema de seguridad	Actividades de minimización rutinarias a. Mención en prospecto b. Mención en información para pacientes	Actividades de minimización adicionales
Riesgo identificado: Hipotensión	<p>a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Si los pacientes experimentan problemas de tolerancia cómo por ejemplo presión arterial sistólica =95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal, entre otras, se recomienda ajustar los medicamentos que se toman en forma concomitante, la reducción temporal de la dosis de RISTONEL o la interrupción de RISTONEL.</p> <p>Prospecto: [<i>Reacciones Adversas</i>] Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Sacubitrilo y Valsartán fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. También angioedema.</p> <p>Prospecto: [<i>Interacciones</i>] <i>Aliskiren</i> El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (< 60 ml/min/1.73 m²). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Sacubitrilo y Valsartán con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.</p> <p>Prospecto: [<i>Sobredosis</i>] La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de este medicamento. Se deberá proporcionar tratamiento sintomático. Es improbable que se pueda eliminar Sacubitrilo y Valsartán mediante diálisis debido a su gran capacidad de unión a proteínas</p> <p>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Hipotensión arterial: RISTONEL 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 (como por ejemplo los que toman altas dosis de diuréticos) presentan un mayor riesgo. Se deberá corregir la</p>	No se proponen

	<p>depleción de volumen o de sal antes de comenzar a tomar RISTONEL o se puede comenzar con una dosis más baja.</p> <p>Si se produce hipotensión se deberá ajustar la dosis de diuréticos o de los fármacos antihipertensivos que se estén tomando concomitantemente. O tratar las causas de la hipotensión (como por ejemplo la hipovolemia). Si la hipotensión persiste se deberá reducir la dosis de RISTONEL o suspenderlo temporariamente. En general no suele ser necesario interrumpir el tratamiento.</p> <p>b. Información para Paciente</p> <p>Tenga especial cuidado con RISTONEL</p> <p>Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiene la presión sanguínea baja o está tomando cualquier otro medicamento que reduce la presión sanguínea (por ejemplo diuréticos) o tiene vómitos y diarrea. <p>Cómo tomar RISTONEL?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Algunos pacientes que toman RISTONEL pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de RISTONEL, o interrumpir su tratamiento con RISTONEL completamente. <p>Cuáles son los posibles efectos adversos de RISTONEL</p> <p>Otros posibles efectos adversos:</p> <p>Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): presión sanguínea baja (mareos, sensación de aturdimiento), niveles altos de potasio en sangre (detectados en test sanguíneo), función renal disminuida (insuficiencia renal).</p>	
<p>Riesgo identificado: Falla Renal</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>]</p> <p>Pacientes con insuficiencia renal: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis de RISTONEL 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa (<30 ml/min/1.73 m²). Duplicar la dosis de</p>	<p>No se proponen</p>

	<p>RISTONEL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente.</p> <p>Prospecto: [<i>Propiedades Farmacocinéticas</i>]</p> <p>Pacientes con insuficiencia renal: se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) y grave ($15 \text{ ml/min/1.73 m}^2 < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) fue 1.4 y 2.2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes que dializan. Sin embargo LBQ657 y valsartán se unen en alto grado a proteínas plasmáticas y por ello es improbable que se eliminen de manera efectiva con diálisis.</p> <p>Prospecto: [<i>Interacciones</i>]</p> <p><i>Aliskiren</i></p> <p>El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal ($< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Sacubitrilo y Valsartán con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.</p> <p><i>Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2)</i></p> <p>En los adultos mayores, sobre todo los que tienen la función renal comprometida o con depleción de volumen (por ejemplo aquellos en tratamiento con diuréticos), el uso concomitante de AINEs con RISTONEL puede resultar en un empeoramiento de la función renal, incluso insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe monitorear la función renal en forma periódica.</p> <p>Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>]</p>	
--	--	--

	<p>Insuficiencia renal: la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión. La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (menos de 30 ml/min/1.73 m²); estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de hipotensión. No hay experiencia con pacientes en el estadio final de enfermedad renal por lo cual no se recomienda utilizar este medicamento.</p> <p>En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (como por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa) el tratamiento con IECA y ARA II fue asociado a oliguria, uremia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear la creatinina sérica y reducir la dosis o suspender RISTONEL en los pacientes que desarrollan una disminución de la función renal de relevancia clínica.</p> <p>Al igual que todos los fármacos que afectan el sistema renina angiotensina aldosterona, RISTONEL puede incrementar los niveles de urea y creatinina plasmáticos en pacientes con estenosis renal unilateral y bilateral. En los pacientes con estenosis de la arteria renal se deberá monitorear la función renal.</p> <p>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</p> <p><i>Insuficiencia renal</i></p> <p>En PARADIGM-HF, se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril.</p> <p>b. Información para Paciente</p> <p>No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si tiene diabetes o problemas en los riñones y le están dando un medicamento para la presión arterial que contiene aliskiren.</p> <p>Tenga especial cuidado con RISTONEL</p> <p>Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiene problemas en el riñón o en el hígado. ○ Las arterias del riñón se han estrechado. <p>¿Cómo tomar RISTONEL?</p>	
--	--	--

	<p>Algunos pacientes que toman RISTONEL pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de RISTONEL, o interrumpir su tratamiento con RISTONEL completamente.</p> <p>¿Cuáles son los posibles efectos adversos de RISTONEL?</p> <p>Otros posibles efectos adversos: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): presión sanguínea baja (mareos, sensación de aturdimiento), niveles altos de potasio en sangre (detectados en test sanguíneo), función renal disminuida (insuficiencia renal).</p>	
<p>Riesgo identificado: Hiperkalemia</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Si los pacientes experimentan problemas de tolerancia cómo por ejemplo presión arterial sistólica =95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal, entre otras, se recomienda ajustar los medicamentos que se toman en forma concomitante, la reducción temporal de la dosis de RISTONEL o la interrupción de RISTONEL.</p> <p>Prospecto: [<i>Interacciones</i>] <i>Aliskiren</i> El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (< 60 ml/min/1.73 m²). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Sacubitrilo y Valsartán con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.</p> <p><i>Medicamentos o sales que modifican el potasio</i> Al igual que otros fármacos que bloquean la acción de la angiotensina II, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona o el amiloride, suplementos de potasio, sustitutos de la sal (que contiene potasio)</p>	<p>No se proponen</p>

	<p>pueden producir incrementos del potasio sérico.</p> <p>Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>]</p> <p>Hiperpotasemia: no se debe iniciar el tratamiento si los niveles de potasio sérico son > 5.4 mmol/l. El uso de Sacubitrilo y Valsartán se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia, aunque también se podría presentar hipopotasemia. Se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoaldosteronismo, o que reciben dietas altas en potasio o en tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides. Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis de Sacubitrilo y Valsartán o su interrupción. Si el nivel de potasio sérico es >5,4 mmol/l, se debe considerar la interrupción</p> <p>Prospecto: [<i>Reacciones Adversas</i>]</p> <p>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</p> <p><i>Hiperpotasemia y potasio sérico</i></p> <p>En PARADIGM-HF, se notificaron hiperpotasemia y concentraciones de potasio sérico >5,4 mmol/l en 11,6% y 19,7% de los pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán y 14,0% y 21,1% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.</p> <p>b. Información para Paciente</p> <p>Toma de RISTONEL con otros medicamentos</p> <p>Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos dietarios. El uso de RISTONEL con otros medicamentos puede causar efectos adversos. En especial comente a su médico si toma:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Suplementos de potasio o sustitutos de la sal de mesa que contienen potasio. Su médico podría comprobar la cantidad de potasio en su sangre a intervalos regulares durante el tratamiento con RISTONEL. <p>¿Cómo tomar RISTONEL?</p> <p>Algunos pacientes que toman RISTONEL pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio</p>	
--	---	--

	<p>en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de RISTONEL, o interrumpir su tratamiento con RISTONEL completamente.</p> <p>Cuáles son los posibles efectos adversos de RISTONEL</p> <p>Otros posibles efectos adversos: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): presión sanguínea baja (mareos, sensación de aturdimiento), niveles altos de potasio en sangre (detectados en test sanguíneo), función renal disminuida (insuficiencia renal).</p>	
<p>Riesgo identificado: Angioedema</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II. ○ Angioedema hereditario o idiopático. <p>Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>]</p> <p>Angioedema: se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán. Si se produce angioedema, este medicamento se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar. En los casos de angioedema en los que la hinchazón se limitaba a cara y labios, éste se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles en el alivio de los síntomas. El angioedema asociado con edema de laringe puede ser mortal. Cuando están involucradas la lengua, glotis o la laringe con probabilidad de causar obstrucción de la entrada de aire, se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado, p. ej.: solución de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), y/o las medidas necesarias para garantizar el flujo de entrada de aire. No se han estudiado pacientes con antecedentes previos de angioedema. Dado que podrían tener un riesgo mayor de angioedema, se recomienda precaución si este medicamento se</p>	<p>No se proponen</p>

	<p>utiliza en estos pacientes. Sacubitrilo y Valsartán está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con IECA o ARA II o con angioedema hereditario o idiopático. Los pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad mayor a desarrollar angioedema.</p> <p>Prospecto: [<i>Reacciones Adversas</i>]</p> <p>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</p> <p><i>Angioedema</i></p> <p>Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán. En PARADIGM-HF, se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con esta combinación, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra tratados con Sacubitrilo y Valsartán (2,4%) y enalapril (0,5%).</p> <p>Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <p><i>IECA</i></p> <p>El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos del grupo de los IECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina y de la ECA puede aumentar el riesgo de angioedema.</p> <p>RISTONEL no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con IECA. El tratamiento con IECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de RISTONEL.</p> <p>b. Información para Paciente</p> <p>No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si tuvo una reacción alérgica que incluya inflamación de la cara, labios, lengua, garganta o dificultad para respirar conocida como “angioedema” mientras tomaba un tipo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina.</p> <p>Cuáles son los posibles efectos adversos de RISTONEL</p> <p>Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.</p> <p>Algunos efectos adversos pueden ser graves: deje de tomar RISTONEL y busque atención médica inmediata si nota hinchazón de la cara, labios,</p>	
--	--	--

	<p>lengua y/o garganta, que puede producir dificultades para respirar o tragar. Estos podrían ser signos de angioedema.</p> <p>Las personas que han experimentado angioedema antes de tomar RISTONEL pueden tener mayor riesgo de experimentarlo</p>	
<p>Riesgo identificado: Toxicidad/Letalidad Embrio-fetal</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Embarazo (sobre todo durante el segundo y tercer trimestre) y lactancia. <p>Prospecto: [<i>Poblaciones especiales</i>] Embarazo</p> <p>No se recomienda el uso de Sacubitrilo y Valsartán durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.</p> <p>No hay datos en la utilización de Sacubitrilo y Valsartán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con este medicamento han mostrado toxicidad para la reproducción.</p> <p>Con valsartán: la evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Dado que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARA II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial la continuación de la terapia con ARA II, a las pacientes que planifiquen un embarazo se les debe cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se conozca el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARA II y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición al tratamiento con ARA II durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). En el caso de que la exposición a ARA II haya tenido lugar a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda la revisión por ultrasonidos de la función renal y craneal.</p> <p>Con Sacubitrilo: no hay datos de la utilización de Sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la</p>	No se proponen

	<p>reproducción.</p> <p>Se deberá observar cercanamente a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a sacubitrilo y valsartán para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. En caso de producida oliguria o hipotensión arterial se deberá evaluar la perfusión renal. Puede ser necesario realizar exanguinotransfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.</p> <p>b. No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si está embarazada o en período de amamantamiento.</p> <p>Embarazo y lactancia</p> <p>Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar RISTONEL antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada.</p>	
<p>Riesgo potencial:</p> <p>Toxicidad infantil/Neonatal por la exposición a través de la leche materna</p>	<p>a. Uso en poblaciones especiales</p> <p>Lactancia</p> <p>Se desconoce si Sacubitrilo y Valsartán se excreta en la leche materna. Los componentes de este medicamento, sacubitrilo y valsartán, se excretaron en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, no se recomienda durante la lactancia.</p> <p>Se debe decidir si abstenerse de la lactancia o interrumpir este medicamento durante la lactancia.</p> <p>Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> o Embarazo (sobre todo durante el segundo y tercer trimestre) y lactancia. <p>b. No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si está embarazada o en período de amamantamiento.</p> <p>Embarazo y lactancia</p> <p>No se recomienda administrar RISTONEL a mujeres durante el amamantamiento.</p>	No se proponen
<p>Riesgo potencial:</p> <p>Hepatotoxicidad</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>]</p> <p>Pacientes con insuficiencia hepática: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda una dosis de RISTONEL 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación de Child Pugh B). Duplicar la dosis de</p>	No se proponen

	<p>RISTONEL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática severa.</p> <p>Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis. <p>Prospecto: [<i>Propiedades Farmacocinéticas</i>]</p> <p>Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la exposición a Sacubitrilo aumentó en 1,5 y 3,4 veces, LBQ657 aumentó en 1,5 y 1,9 veces y valsartán aumentó en 1,2 y 2,1 veces, respectivamente, comparado con individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, las exposiciones a concentraciones libres de LBQ657 aumentaron en 1,47 y 3,08 veces respectivamente, y las exposiciones a concentraciones libres de valsartán aumentaron en 1,09 y 2,20 veces respectivamente, comparado con individuos sanos. Esta combinación no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis</p> <p>b. No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si tiene una enfermedad en el hígado severa.</p> <p>Tenga especial cuidado con RISTONEL Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si: Tiene problemas en el riñón o en el hígado.</p>	
<p>Riesgo potencial: Deterioro cognitivo</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Propiedades Farmacodinámicas</i>]</p> <p>Beta amiloide: la neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en el aclaramiento β-amiloide (βA) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de Sacubitrilo y Valsartán en dosis de 194 mg y 206 mg respectivamente una vez al día durante 2 semanas a voluntarios sanos se asoció con un aumento en el LCR de βA1-38 comparado con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de βA1-40 y βA 1-42 en el LCR. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.</p>	<p>No se proponen</p>

	<p>Prospecto: [<i>Toxicidad Preclínica</i>] <i>Toxicología animal</i></p> <p>Se evaluaron los efectos de esta combinación sobre las concentraciones de beta amiloide en el LCR y el tejido cerebral en monos cynomolgus jóvenes (de 2 a 4 años) tratados con Sacubitrilo y Valsartán (24 mg de Sacubitrilo / 26 mg de valsartán/kg/día) durante dos semanas. En este estudio la combinación Sacubitrilo y Valsartán afectó la depuración de A beta amiloide del LCR aumentando los niveles de LCR beta amiloide 1-40, 1-42 y 1-38. No hubo aumento correlativo en los niveles de beta amiloide en el cerebro. Además en el estudio de toxicología conducido en monos con dosis de Sacubitrilo 146 mg y Valsartán 154 mg/kg/día durante 39 semanas no hubo acumulación de beta amiloide en el cerebro.</p>	
<p>Riesgo potencial:</p> <p>Interacciones con estatinas</p>	<p>a. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Interacciones que requieren precaución <i>Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 (estatinas)</i></p> <p>Los datos in vitro indican que Sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3. RISTONEL puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas. La administración de Sacubitrilo y Valsartán aumentó la C_{máx} de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el ABC en hasta 1,3 veces. Se debe tener precaución cuando se administre RISTONEL junto con estatinas. No se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administró de forma conjunta con simvastatina.</p> <p>b. Información para Paciente Toma de RISTONEL con otros medicamentos</p> <p>Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos dietarios. El uso de RISTONEL con otros medicamentos puede causar efectos adversos. En especial comente a su médico si toma:</p> <p>Fármacos del tipo de las estatinas que se utilizan para reducir las concentraciones elevadas del colesterol de la sangre.</p>	No se proponen
<p>Riesgo potencial:</p> <p>Trombocitopenia</p>	<p>Los datos actualmente disponibles no soportan la necesidad de medidas de minimización para este riesgo en pacientes con IC.</p>	No se proponen

Riesgo potencial: Neutropenia	Los datos actualmente disponibles no soportan la necesidad de medidas de minimización para este riesgo en pacientes con IC.	No se proponen
Información faltante: Uso en pacientes pediátricos	a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Pacientes pediátricos y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y eficacia de esta medicación en menores de 18 años. Prospecto: [<i>Poblaciones especiales</i>] Pediatría No se estableció la seguridad y efectividad de RISTONEL en pacientes pediátricos. b. Información para Paciente Niños y adolescentes (menores de 18 años) No debe utilizarse este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.	No se proponen
Información faltante: Uso en pacientes con falla renal severa	a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Pacientes con insuficiencia renal: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis de RISTONEL 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa (<30 ml/min/1.73 m ²). Duplicar la dosis de RISTONEL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente. Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>] Insuficiencia renal: la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión. La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (menos de 30 ml/min/1.73 m ²); estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de hipotensión. No hay experiencia con pacientes en el estadio final de enfermedad renal por lo cual no se recomienda utilizar este medicamento. En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (como por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa) el tratamiento con IECA y ARA II fue asociado a oliguria, uremia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear la creatinina sérica y reducir la dosis o suspender RISTONEL en los pacientes que desarrollan una disminución de la	No se proponen

	<p>función renal de relevancia clínica. Al igual que todos los fármacos que afectan el sistema renina angiotensina aldosterona, RISTONEL puede incrementar los niveles de urea y creatinina plasmáticos en pacientes con estenosis renal unilateral y bilateral. En los pacientes con estenosis de la arteria renal se deberá monitorear la función renal.</p> <p>Prospecto: [<i>Propiedades Farmacocinéticas</i>] Pacientes con insuficiencia renal: se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min/1.73 m² < 60 ml/min/1.73 m²) y grave (15 ml/min/1.73 m² < 30 ml/min/1.73 m²) fue 1.4 y 2.2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve (60 ml/min/1.73 m² < 90 ml/min/1.73 m²). La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes que dializan. Sin embargo LBQ657 y valsartán se unen en alto grado a proteínas plasmáticos y por ello es improbable que se eliminen de manera efectiva con diálisis.</p> <p>b. Información para Paciente Tenga especial cuidado con RISTONEL Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiene problemas en el riñón o en el hígado. 	
<p>Información faltante:</p> <p>Datos a largo plazo en el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca</p>	<p>Los datos actualmente disponibles no soportan la necesidad de medidas de minimización para este riesgo en pacientes con IC.</p>	<p>No se proponen</p>
<p>Información faltante:</p> <p>Uso en pacientes con insuficiencia</p>	<p>Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Ajuste de la dosis en pacientes que no reciben medicamentos del grupo de los IECA o del grupo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o que reciben dosis</p>	<p>No se proponen</p>

<p>cardíaca naïve respecto de uso de ACEI/ARB</p>	<p>bajas de estos fármacos La experiencia en pacientes que no estén tomando IECA o ARA II o tomando dosis bajas de estos medicamentos es limitada, por lo tanto en estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces al día y un aumento lento de dosis (duplicando la dosis cada 2-4 semanas) hasta alcanzar la dosis objetivo de RISTONEL de 200 mg dos veces por día de acuerdo a la tolerancia del paciente.</p>	
---	--	--

4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO

Incluirán las acciones de farmacovigilancia y de minimización de riesgo detalladas en los puntos 2 y 3 de este PGR.

5. RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DEL PGR

<p>Problema de seguridad</p>	<p>Actividades de Farmacovigilancia (FV) propuestas</p>	<p>Actividades de minimización de riesgo propuestas (rutina) a. Mención en Prospecto b. Mención en información para pacientes</p>
<p>Riesgo identificado: Hipotensión</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Si los pacientes experimentan problemas de tolerancia cómo por ejemplo presión arterial sistólica =95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal, entre otras, se recomienda ajustar los medicamentos que se toman en forma concomitante, la reducción temporal de la dosis de RISTONEL o la interrupción de RISTONEL. Prospecto: [<i>Reacciones Adversas</i>] Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Sacubitrilo y Valsartán fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. También angioedema. Prospecto: [<i>Interacciones</i>] <i>Aliskiren</i> El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con</p>

		<p>insuficiencia renal (< 60 ml/min/1.73 m²). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Sacubitrilo y Valsartán con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.</p> <p>Prospecto: [<i>Sobredosis</i>] La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de este medicamento. Se deberá proporcionar tratamiento sintomático. Es improbable que se pueda eliminar Sacubitrilo y Valsartán mediante diálisis debido a su gran capacidad de unión a proteínas</p> <p>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</p> <p>Hipotensión arterial: RISTONEL 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 (como por ejemplo los que toman altas dosis de diuréticos) presentan un mayor riesgo. Se deberá corregir la depleción de volumen o de sal antes de comenzar a tomar RISTONEL o se puede comenzar con una dosis más baja.</p> <p>Si se produce hipotensión se deberá ajustar la dosis de diuréticos o de los fármacos antihipertensivos que se estén tomando concomitantemente. O tratar las causas de la hipotensión (como por ejemplo la hipovolemia). Si la hipotensión persiste se deberá reducir la dosis de RISTONEL o suspenderlo temporariamente. En general no suele ser necesario interrumpir el tratamiento.</p> <p>b. Información para Paciente</p> <p>Tenga especial cuidado con RISTONEL Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiene la presión sanguínea baja o está tomando cualquier otro medicamento que reduce la presión sanguínea (por ejemplo diuréticos) o tiene vómitos y diarrea. <p>Cómo tomar RISTONEL?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Algunos pacientes que toman RISTONEL pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o
--	--	---

		<p>función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de RISTONEL, o interrumpir su tratamiento con RISTONEL completamente.</p> <p>Cuáles son los posibles efectos adversos de RISTONEL</p> <p>Otros posibles efectos adversos: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): presión sanguínea baja (mareos, sensación de aturdimiento), niveles altos de potasio en sangre (detectados en test sanguíneo), función renal disminuida (insuficiencia renal).</p>
<p>Riesgo identificado: Falla Renal</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] <i>Pacientes con insuficiencia renal:</i> no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis de RISTONEL 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa (<30 ml/min/1.73 m²). Duplicar la dosis de RISTONEL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente.</p> <p>Prospecto: [<i>Propiedades Farmacocinéticas</i>] <i>Pacientes con insuficiencia renal:</i> se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min/1.73 m² < 60 ml/min/1.73 m²) y grave (15 ml/min/1.73 m² < 30 ml/min/1.73 m²) fue 1.4 y 2.2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve (60 ml/min/1.73 m² < 90 ml/min/1.73 m²). La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes que dializan. Sin embargo LBQ657 y valsartán se unen en alto grado a proteínas plasmáticas y por ello es improbable que se eliminen de manera efectiva con diálisis.</p> <p>Prospecto: [<i>Interacciones</i>] <i>Aliskiren</i> El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con</p>

		<p>insuficiencia renal (< 60 ml/min/1.73 m²). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Sacubitrilo y Valsartán con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.</p> <p><i>Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2)</i></p> <p>En los adultos mayores, sobre todo los que tienen la función renal comprometida o con depleción de volumen (por ejemplo aquellos en tratamiento con diuréticos), el uso concomitante de AINEs con RISTONEL puede resultar en un empeoramiento de la función renal, incluso insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe monitorear la función renal en forma periódica.</p> <p>Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>]</p> <p>Insuficiencia renal: la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión. La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (menos de 30 ml/min/1.73 m²); estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de hipotensión. No hay experiencia con pacientes en el estadio final de enfermedad renal por lo cual no se recomienda utilizar este medicamento.</p> <p>En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (como por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa) el tratamiento con IECA y ARA II fue asociado a oliguria, uremia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear la creatinina sérica y reducir la dosis o suspender RISTONEL en los pacientes que desarrollan una disminución de la función renal de relevancia clínica.</p> <p>Al igual que todos los fármacos que afectan el sistema renina angiotensina aldosterona, RISTONEL puede incrementar los niveles de urea y creatinina plasmáticos en pacientes con estenosis renal unilateral y bilateral. En los pacientes con estenosis de la arteria renal se deberá monitorear la función renal.</p> <p>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</p>
--	--	---

		<p><i>Insuficiencia renal</i></p> <p>En PARADIGM-HF, se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril.</p> <p>b. Información para Paciente</p> <p>No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si tiene diabetes o problemas en los riñones y le están dando un medicamento para la presión arterial que contiene aliskiren.</p> <p>Tenga especial cuidado con RISTONEL</p> <p>Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiene problemas en el riñón o en el hígado. ○ Las arterias del riñón se han estrechado. <p>¿Cómo tomar RISTONEL?</p> <p>Algunos pacientes que toman RISTONEL pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de RISTONEL, o interrumpir su tratamiento con RISTONEL completamente.</p> <p>Cuáles son los posibles efectos adversos de RISTONEL</p> <p>Otros posibles efectos adversos: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): presión sanguínea baja (mareos, sensación de aturdimiento), niveles altos de potasio en sangre (detectados en test sanguíneo), función renal disminuida (insuficiencia renal).</p>
<p>Riesgo identificado: Hiperkalemia</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>]</p> <p>Si los pacientes experimentan problemas de tolerancia cómo por ejemplo presión arterial sistólica =95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal, entre otras, se recomienda ajustar los medicamentos que se toman en forma concomitante, la reducción temporal de la dosis de RISTONEL o la interrupción de RISTONEL.</p> <p>Prospecto: [<i>Interacciones</i>]</p> <p><i>Aliskiren</i></p> <p>El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con</p>

		<p>medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (< 60 ml/min/1.73 m²). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Sacubitrilo y Valsartán con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.</p> <p><i>Medicamentos o sales que modifican el potasio</i></p> <p>Al igual que otros fármacos que bloquean la acción de la angiotensina II, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona o el amiloride, suplementos de potasio, sustitutos de la sal (que contiene potasio) pueden producir incrementos del potasio sérico.</p> <p>Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>]</p> <p>Hiperpotasemia: no se debe iniciar el tratamiento si los niveles de potasio sérico son > 5.4 mmol/l. El uso de Sacubitrilo y Valsartán se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia, aunque también se podría presentar hipopotasemia. Se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoaldosteronismo, o que reciben dietas altas en potasio o en tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides. Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis de Sacubitrilo y Valsartán o su interrupción. Si el nivel de potasio sérico es >5,4 mmol/l, se debe considerar la interrupción</p> <p>Prospecto: [<i>Reacciones Adversas</i>]</p> <p>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</p> <p><i>Hiperpotasemia y potasio sérico</i></p> <p>En PARADIGM-HF, se notificaron hiperpotasemia y concentraciones de potasio sérico >5,4 mmol/l en 11,6% y 19,7% de los pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán y 14,0% y 21,1% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.</p> <p>b. Información para Paciente</p> <p>Toma de RISTONEL con otros medicamentos</p> <p>Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos dietarios. El uso de RISTONEL con otros medicamentos puede causar</p>
--	--	--

		<p>efectos adversos. En especial comente a su médico si toma:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Suplementos de potasio o sustitutos de la sal de mesa que contienen potasio. Su médico podría comprobar la cantidad de potasio en su sangre a intervalos regulares durante el tratamiento con RISTONEL. <p>¿Cómo tomar RISTONEL? Algunos pacientes que toman RISTONEL pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de RISTONEL, o interrumpir su tratamiento con RISTONEL completamente.</p> <p>Cuáles son los posibles efectos adversos de RISTONEL</p> <p>Otros posibles efectos adversos: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): presión sanguínea baja (mareos, sensación de aturdimiento), niveles altos de potasio en sangre (detectados en test sanguíneo), función renal disminuida (insuficiencia renal).</p>
<p>Riesgo identificado: Angioedema</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II. ○ Angioedema hereditario o idiopático. <p>Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>] Angioedema: se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán. Si se produce angioedema, este medicamento se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar. En los casos de angioedema en los que la hinchazón se limitaba a cara y labios, éste se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles en el alivio de los síntomas. El angioedema asociado con edema de laringe puede ser mortal. Cuando están involucradas la lengua, glotis o la</p>

		<p>laringe con probabilidad de causar obstrucción de la entrada de aire, se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado, p. ej.: solución de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), y/o las medidas necesarias para garantizar el flujo de entrada de aire. No se han estudiado pacientes con antecedentes previos de angioedema. Dado que podrían tener un riesgo mayor de angioedema, se recomienda precaución si este medicamento se utiliza en estos pacientes. Sacubitrilo y Valsartán está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con IECA o ARA II o con angioedema hereditario o idiopático. Los pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad mayor a desarrollar angioedema.</p> <p>Prospecto: [<i>Reacciones Adversas</i>]</p> <p>Descripción de reacciones adversas seleccionadas <i>Angioedema</i></p> <p>Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán. En PARADIGM-HF, se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con esta combinación, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra tratados con Sacubitrilo y Valsartán (2,4%) y enalapril (0,5%).</p> <p>Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <p><i>IECA</i></p> <p>El uso concomitante de Sacubitrilo y Valsartán con medicamentos del grupo de los IECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina y de la ECA puede aumentar el riesgo de angioedema.</p> <p>RISTONEL no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con IECA. El tratamiento con IECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de RISTONEL.</p> <p>b. Información para Paciente No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si tuvo una reacción alérgica que incluya inflamación de la cara, labios, lengua, garganta o dificultad para respirar conocida como “angioedema” mientras tomaba un tipo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina.</p> <p>Cuáles son los posibles efectos adversos de RISTONEL</p>
--	--	---

		<p>Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.</p> <p>Algunos efectos adversos pueden ser graves: deje de tomar RISTONEL y busque atención médica inmediata si nota hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede producir dificultades para respirar o tragar. Estos podrían ser signos de angioedema.</p> <p>Las personas que han experimentado angioedema antes de tomar RISTONEL pueden tener mayor riesgo de experimentarlo</p>
<p>Riesgo identificado: Toxicidad/Letalidad Embrio-fetal</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Embarazo (sobre todo durante el segundo y tercer trimestre) y lactancia. <p>Prospecto: [<i>Poblaciones especiales</i>]</p> <p>Embarazo</p> <p>No se recomienda el uso de Sacubitrilo y Valsartán durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.</p> <p>No hay datos en la utilización de Sacubitrilo y Valsartán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con este medicamento han mostrado toxicidad para la reproducción.</p> <p>Con valsartán: la evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Dado que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARA II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial la continuación de la terapia con ARA II, a las pacientes que planifiquen un embarazo se les debe cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se conozca el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARA II y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición al tratamiento con ARA II durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). En el caso de que la exposición a ARA II haya tenido lugar a partir del segundo trimestre de embarazo, se</p>

		<p>recomienda la revisión por ultrasonidos de la función renal y craneal.</p> <p>Con Sacubitrilo: no hay datos de la utilización de Sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.</p> <p>Se deberá observar cercanamente a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a sacubitrilo y valsartán para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. En caso de producida oliguria o hipotensión arterial se deberá evaluar la perfusión renal. Puede ser necesario realizar exanguinotransfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.</p> <p>b. No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si está embarazada o en período de amamantamiento.</p> <p>Embarazo y lactancia</p> <p>Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar RISTONEL antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada.</p>
<p>Riesgo potencial:</p> <p>Toxicidad infantil/Neonatal por la exposición a través de la leche materna</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>a. Uso en poblaciones especiales</p> <p>Lactancia</p> <p>Se desconoce si Sacubitrilo y Valsartán se excreta en la leche materna. Los componentes de este medicamento, sacubitrilo y valsartán, se excretaron en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, no se recomienda durante la lactancia.</p> <p>Se debe decidir si abstenerse de la lactancia o interrumpir este medicamento durante la lactancia.</p> <p>Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> o Embarazo (sobre todo durante el segundo y tercer trimestre) y lactancia. <p>b. No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si está embarazada o en período de amamantamiento.</p> <p>Embarazo y lactancia</p> <p>No se recomienda administrar RISTONEL a mujeres durante el amamantamiento.</p>
<p>Riesgo potencial:</p> <p>Hepatotoxicidad</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>]</p> <p>Pacientes con insuficiencia hepática: no se requieren cambios en la posología en caso de</p>

	análisis	<p>pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda una dosis de RISTONEL 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación de Child Pugh B). Duplicar la dosis de RISTONEL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática severa.</p> <p>Prospecto: [<i>Contraindicaciones</i>]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis. <p>Prospecto: [<i>Propiedades Farmacocinéticas</i>] Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la exposición a Sacubitrilo aumentó en 1,5 y 3,4 veces, LBQ657 aumentó en 1,5 y 1,9 veces y valsartán aumentó en 1,2 y 2,1 veces, respectivamente, comparado con individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, las exposiciones a concentraciones libres de LBQ657 aumentaron en 1,47 y 3,08 veces respectivamente, y las exposiciones a concentraciones libres de valsartán aumentaron en 1,09 y 2,20 veces respectivamente, comparado con individuos sanos. Esta combinación no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis</p> <p>b. No debe tomar RISTONEL</p> <p>Si tiene una enfermedad en el hígado severa.</p> <p>Tenga especial cuidado con RISTONEL Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si: Tiene problemas en el riñón o en el hígado.</p>
<p>Riesgo potencial: Deterioro cognitivo</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Propiedades Farmacodinámicas</i>] Beta amiloide: la neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en el aclaramiento β-amiloide (βA) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de Sacubitrilo y Valsartán en dosis de 194 mg y 206 mg</p>

		<p>respectivamente una vez al día durante 2 semanas a voluntarios sanos se asoció con un aumento en el LCR de βA1-38 comparado con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de βA1-40 y βA 1-42 en el LCR. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.</p> <p>Prospecto: [<i>Toxicidad Preclínica</i>] <i>Toxicología animal</i></p> <p>Se evaluaron los efectos de esta combinación sobre las concentraciones de beta amiloide en el LCR y el tejido cerebral en monos cynomolgus jóvenes (de 2 a 4 años) tratados con Sacubitrilo y Valsartán (24 mg de Sacubitrilo / 26 mg de valsartán/kg/día) durante dos semanas. En este estudio la combinación Sacubitrilo y Valsartán afectó la depuración de A beta amiloide del LCR aumentando los niveles de LCR beta amiloide 1-40, 1-42 y 1-38. No hubo aumento correlativo en los niveles de beta amiloide en el cerebro. Además en el estudio de toxicología conducido en monos con dosis de Sacubitrilo 146 mg y Valsartán 154 mg/kg/día durante 39 semanas no hubo acumulación de beta amiloide en el cerebro.</p>
<p>Riesgo potencial:</p> <p>Interacciones con estatinas</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>a. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Interacciones que requieren precaución <i>Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 (estatinas)</i></p> <p>Los datos in vitro indican que Sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3. RISTONEL puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas. La administración de Sacubitrilo y Valsartán aumentó la C_{máx} de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el ABC en hasta 1,3 veces. Se debe tener precaución cuando se administre RISTONEL junto con estatinas. No se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administró de forma conjunta con simvastatina.</p> <p>b. Información para Paciente Toma de RISTONEL con otros medicamentos</p> <p>Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos dietarios. El uso de RISTONEL con otros medicamentos puede causar efectos adversos. En especial comente a su médico si toma:</p> <p>Fármacos del tipo de las estatinas que se utilizan para reducir las concentraciones elevadas del colesterol de la sangre.</p>

<p>Riesgo potencial: Trombocitopenia</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>Los datos actualmente disponibles no soportan la necesidad de medidas de minimización para este riesgo en pacientes con IC.</p>
<p>Riesgo potencial: Neutropenia</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>Los datos actualmente disponibles no soportan la necesidad de medidas de minimización para este riesgo en pacientes con IC.</p>
<p>Información faltante: Uso en pacientes pediátricos</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Pacientes pediátricos y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y eficacia de esta medicación en menores de 18 años. Prospecto: [<i>Poblaciones especiales</i>] Pediatría No se estableció la seguridad y efectividad de RISTONEL en pacientes pediátricos.</p> <p>b. Información para Paciente Niños y adolescentes (menores de 18 años) No debe utilizarse este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.</p>
<p>Información faltante: Uso en pacientes con falla renal severa</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>a. Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Pacientes con insuficiencia renal: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis de RISTONEL 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa (<30 ml/min/1.73 m²). Duplicar la dosis de RISTONEL cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente. Prospecto: [<i>Advertencias; Precauciones</i>] Insuficiencia renal: la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión. La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (menos de 30 ml/min/1.73 m²); estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de hipotensión. No hay experiencia con pacientes en el estadio final de enfermedad renal por lo cual no se recomienda utilizar este medicamento. En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema renina angiotensina</p>

		<p>aldosterona (como por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa) el tratamiento con IECA y ARA II fue asociado a oliguria, uremia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear la creatinina sérica y reducir la dosis o suspender RISTONEL en los pacientes que desarrollan una disminución de la función renal de relevancia clínica.</p> <p>Al igual que todos los fármacos que afectan el sistema renina angiotensina aldosterona, RISTONEL puede incrementar los niveles de urea y creatinina plasmáticos en pacientes con estenosis renal unilateral y bilateral. En los pacientes con estenosis de la arteria renal se deberá monitorear la función renal.</p> <p>Prospecto: [<i>Propiedades Farmacocinéticas</i>] Pacientes con insuficiencia renal: se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min/1.73 m² < 60 ml/min/1.73 m²) y grave (15 ml/min/1.73 m² < 30 ml/min/1.73 m²) fue 1.4 y 2.2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve (60 ml/min/1.73 m² < 90 ml/min/1.73 m²). La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes que dializan. Sin embargo LBQ657 y valsartán se unen en alto grado a proteínas plasmáticos y por ello es improbable que se eliminen de manera efectiva con diálisis.</p> <p>b. Información para Paciente Tenga especial cuidado con RISTONEL Consulte a su médico antes de empezar a tomar RISTONEL. Sobre todo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiene problemas en el riñón o en el hígado.
<p>Información faltante:</p> <p>Datos a largo plazo en el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca</p>	<p>FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis</p>	<p>Los datos actualmente disponibles no soportan la necesidad de medidas de minimización para este riesgo en pacientes con IC.</p>

Información faltante: Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca naive respecto de uso de ACEI/ARB	FV de rutina: Monitoreo, revisión y análisis	Prospecto: [<i>Forma Administración; Posología</i>] Ajuste de la dosis en pacientes que no reciben medicamentos del grupo de los IECA o del grupo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o que reciben dosis bajas de estos fármacos La experiencia en pacientes que no estén tomando IECA o ARA II o tomando dosis bajas de estos medicamentos es limitada, por lo tanto en estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces al día y un aumento lento de dosis (duplicando la dosis cada 2-4 semanas) hasta alcanzar la dosis objetivo de RISTONEL de 200 mg dos veces por día de acuerdo a la tolerancia del paciente.
---	--	--

6. Persona de contacto para este PGR

Nombre	Dr. Francisco Fernández
Cargo/función que ocupa en la empresa	Responsable de Farmacovigilancia
Teléfono	(54-11) 4489-8300 (Int:1705)
Correo electrónico	fernandf@elea.com

7. Presentación de documentos actualizados

Anexo 1. Prospecto

Anexo 2. Información para pacientes

Anexo 3. Formulario de eventos adversos (Se utilizará el formulario de ANMAT)

Anexo 4. Información sobre determinación de N-nitrosodimetilamina (NDMA)

8. Referencias bibliográficas

8.1. Purvi Parwani, Ja Ciculation. Heart Failure patients with low blood pressure. 2012; 5; 819. Estudio PARADIGM HF

8.2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, et al. Lefkowitz MP Rizkala ARPARADIGM-HF Investigators and Committees Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371(11):993–1004. [PubMed]

8.3. Heck J, Keitel K, Wüsthoff D, Gehrman G. Dtsch Med Wochenschr. 1976 Sep 17; 101(38):1381-4.[Frequency and pathogenesis of thrombocytopenia in cardiac failure].

8.4. Meyler's Side Effects of Cardiovascular Drugs By Jeffrey K. Aronson. Elsevier 2009.

8.5. Williams, Manual de hematología, Marban 2005

8.6. REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA / VOL 84 SUPLEMENTO 3 / OCTUBRE 2016 <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/10/consenso-de-insuficiencia-cardiaca-cronica-2016-1.pdf>

8.7. Estudio Framingham Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. K K Ho, K M Anderson, W B Kannel, W Grossman, D Levy <https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.1.107> Circulation. 1993; 88:107-115 originally published July 1, 1993

8.8. Rev Cardiovasc Med. 2003;4 Suppl 7:S21-30. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee.

RISTONEL® 50 – 100 - 200 VALSARTÁN / SACUBITRILLO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **Ristonel** 50 contiene: Valsartán 26 mg; Sacubitrilo 24 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Ristonel** 100 contiene: Valsartán 51 mg y Sacubitrilo 49 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Ristonel** 200 contiene: Valsartán 103 mg y Sacubitrilo 97 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista de la angiotensina II, otras combinaciones.

Código ATC: C09DX04

INDICACIONES

Ristonel está indicado:

- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clase II a IV de la New York Association) y fracción de eyección reducida.

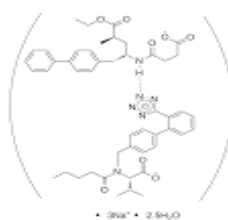
Ristonel se administra por lo general en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca en lugar de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o de otro bloqueantes del receptor de angiotensina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Descripción

Ristonel es una combinación a dosis fijas en un mismo comprimido recubierto de un fármaco inhibidor de la neprilisina y un bloqueante del receptor de angiotensina II.

Su masa molecular es 957.99 y su fórmula estructural esquemática es:



Propiedades farmacodinámicas

Ristonel contiene un fármaco inhibidor de la neprilisina, sacubitrilo y un bloqueante del receptor de angiotensina II, valsartán. **Ristonel** inhibe la neprilisina que es una endopeptidasa neutra por medio del metabolito activo del pro fármaco sacubitrilo denominado LBQ657 y bloquea el receptor del tipo 1 de la angiotensina II a través del valsartán.

Los efectos cardiovasculares y renales de **Ristonel** en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca se atribuyen a los niveles elevados de péptidos que son degradados por la neprilisina tales como los péptidos natriuréticos, por LBQ657 y la inhibición en simultáneo de los efectos de la angiotensina II por medio de valsartán. Esta molécula 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.

Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de esta combinación (Valsartán y Sacubitrilo) tras la administración de dosis únicas y repetidas en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca, y éstos son consistentes con la inhibición simultánea de neprilisina y el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona. En un ensayo controlado de 7 días con valsartán en pacientes con fracción de eyección reducida, la administración de la combinación de Valsartán y Sacubitrilo dio lugar a un aumento inicial de la natriuresis, aumento de la concentración de GMPc en orina, redujo los niveles plasmáticos del fragmento de la región media del pro péptido natriurético auricular y el fragmento aminoterminal del pro péptido natriurético auricular de tipo B comparado con valsartán.

En un ensayo de 21 días con pacientes con fracción de eyección reducida la combinación de Valsartán y Sacubitrilo aumentó significativamente el péptido natriurético auricular, el GMPc en orina y el GMPc en plasma y redujo el pro péptido natriurético auricular del tipo B en plasma, aldosterona y endotelina-1 comparado con la situación basal. También se bloqueó el receptor AT1 como se evidencia en el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina. En el ensayo PARADIGM-HF, la combinación de Valsartán y Sacubitrilo redujo el nivel plasmático del fragmento aminoterminal del pro péptido natriurético auricular del tipo B (NT-proBNO) y aumentó el nivel plasmático de péptido natriurético auricular y el de GMPc en orina comparado con enalapril. El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con la combinación de Sacubitrilo y Valsartán debido a que el BNP es un sustrato de la neprilisina. NT-proBNP no es un sustrato de la neprilisina y por ello es un biomarcador más adecuado.

Prolongación del intervalo QTc: en un exhaustivo ensayo clínico de QTc en voluntarios de sexo masculino, sanos, dosis únicas de la combinación de Valsartán y Sacubitrilo en dosis de hasta 583 mg de sacubitrilo y 617 mg de valsartán no tuvieron efectos en la repolarización cardíaca.

Beta amiloide: la neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en el aclaramiento β -amiloide (β A) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de Valsartán y Sacubitrilo en dosis de 194 mg y 206 mg respectivamente una vez al día durante 2 semanas a voluntarios sanos se asoció con un aumento en el LCR de β A1-38 comparado con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de β A1-40 y β A 1-42 en el LCR. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Presión arterial: el agregado de una dosis única de 50 mg de sildenafil a pacientes con concentraciones estables de Valsartán y Sacubitrilo (en dosis de 194 mg y 206 mg respectivamente una vez por día durante 5 días) en sujetos con hipertensión arterial se asoció con una reducción adicional de la presión arterial de (5/4 mmHg de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica respectivamente) en comparación con la administración de solo la combinación de Sacubitrilo y valsartán. Tampoco se ve alterada de manera significativa la presión arterial con la administración concomitante de nitroglicerina intravenosa.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción. Luego de la administración oral, la asociación de Valsartán y Sacubitrilo se disocia en el pro fármaco sacubitrilo y valsartán. Sacubitrilo posteriormente se metaboliza al metabolito activo LBQ657. Las concentraciones pico de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzan a las 0.5 horas, 2 horas, y 1.5 horas, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de Sacubitrilo se estima que es mayor al 60%. El valsartán que contiene esta combinación presenta mayor biodisponibilidad que el valsartán contenido en otras formulaciones de comprimidos comercializados. El contenido de 26 mg, 51 mg y 103 mg de valsartán de esta combinación es equivalente a 40 mg, 80 mg y 160 mg de valsartán de otras formulaciones en comprimidos que se comercializan.

Tras dos dosis diarias de la combinación Sacubitrilo y Valsartán, los niveles en estado estacionario de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzan en tres días. En el estado estacionario, Valsartán y Sacubitrilo no se acumulan significativamente, mientras que LBQ657 se acumula 1,6 veces. La administración con alimentos no tiene un impacto clínico significativo en la exposición sistémica de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán.

Ristonel se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución. Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán muestran un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (94-97%). De acuerdo a la comparación entre las concentraciones plasmáticas y las del LCR, LBQ657 atraviesa la barrera hematoencefálica en grado limitado (0,28%). El volumen de distribución aparente medio de valsartán y sacubitrilo fue de entre 75 litros y 103 litros, respectivamente.

Metabolismo. Por la acción de esterasas, Sacubitrilo se transforma rápidamente en LBQ657, que posteriormente no se metaboliza en una proporción significativa. Valsartán se metaboliza mínimamente, solo alrededor de un 20% de la dosis se transforma en metabolitos. Se ha identificado en plasma un hidroximetabolito de valsartán a concentraciones bajas

Eliminación. Tras la administración oral, entre un 52 al 68% de Sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y aproximadamente el 13% de valsartán y sus metabolitos se excretan en orina. Entre el 37 al 48% de Sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y 86% de valsartán y sus metabolitos se excretan en materia fecal. Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se eliminan en plasma con una vida media de eliminación de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas y 9,90 horas, respectivamente.

Linealidad / No linealidad. La farmacocinética del Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán fue lineal en todo el rango de dosis de la combinación Sacubitrilo y Valsartán.

Grupos especiales

Pacientes ancianos: la exposición de LBQ657 y valsartán aumento en los pacientes de más de 65 años de edad en un 42% y 30% respectivamente cuando se lo compara con sujetos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal: se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min/1.73 m² < 60 ml/min/1.73 m²) y grave (15 ml/min/1.73 m² < 30 ml/min/1.73 m²) fue 1.4 y 2.2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve (60 ml/min/1.73 m² < 90 ml/min/1.73 m²). La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes que dializan. Sin embargo LBQ657 y valsartán se unen en alto

grado a proteínas plasmáticos y por ello es improbable que se eliminen de manera efectiva con diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la exposición a Sacubitrilo aumentó en 1,5 y 3,4 veces, LBQ657 aumentó en 1,5 y 1,9 veces y valsartán aumentó en 1,2 y 2,1 veces, respectivamente, comparado con individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, las exposiciones a concentraciones libres de LBQ657 aumentaron en 1,47 y 3,08 veces respectivamente, y las exposiciones a concentraciones libres de valsartán aumentaron en 1,09 y 2,20 veces respectivamente, comparado con individuos sanos. Esta combinación no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.

Efectos del sexo: la farmacocinética de la combinación Valsartán y Sacubitrilo es similar entre hombres y mujeres.

Estudios clínicos

Las dosis de 24 mg/ 26 mg, 49 mg/ 51 mg y 97 mg/ 103 mg de Valsartán y Sacubitrilo se refirieron en algunas publicaciones como 50, 100 o 200 mg, respectivamente.

El estudio PARADIGM-HF fue un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego de 8.442 pacientes en el que se comparó la combinación a dosis fijas de Valsartán y Sacubitrilo con enalapril, ambos administrados a pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica, clasificación II-IV de NYHA y fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ modificada posteriormente a $\leq 35\%$) adicionalmente a otro tratamiento para la insuficiencia cardíaca. La variable principal fue la muerte cardiovascular (CV) o la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC). La duración media del seguimiento fue de 27 meses y se trató a los pacientes hasta durante 4,3 años. Se pidió a los pacientes que interrumpieran el tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA y que entraran en un periodo secuencial de pre inclusión simple ciego durante el cual recibieron tratamiento con enalapril 10 mg dos veces al día, seguido de un tratamiento ciego con Sacubitrilo y Valsartán 100 mg dos veces al día, aumentando hasta 200 mg dos veces al día. En ese momento fueron aleatorizados a un periodo doble ciego del ensayo durante el cual recibieron Valsartán y Sacubitrilo 200 mg o enalapril 10 mg dos veces al día.

La edad media de la población del ensayo fue de 64 años y un 19% tenían 75 años o más. En el momento de la aleatorización, el 70% de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca de grado II de la NYHA 24% de grado III y 0,7% de grado IV. La media de la FEVI fue el 29% y hubo 963 (11,4%) pacientes con una FEVI basal $>35\%$ y $\leq 40\%$.

En el grupo Sacubitrilo y Valsartán, un 76% de los pacientes se mantuvieron en la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día al final del ensayo (dosis media diaria de 375 mg). En el grupo enalapril, un 75% de los pacientes se mantuvo en la dosis objetivo de 10 mg dos veces al día al final del ensayo (dosis media diaria de 18,9 mg).

La combinación de Valsartán y Sacubitrilo fue superior frente a enalapril, reduciendo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 21,8% comparado con un 26,5% de los pacientes tratado con enalapril. La reducción absoluta del riesgo fue de un 4,7% para la combinación de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca, 3,1% para la muerte CV únicamente, y 2,8% para la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca únicamente. La reducción relativa del riesgo fue de un 20% frente a enalapril. Este efecto se observó al inicio y se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo. Ambos componentes contribuyeron a la reducción del riesgo. La muerte súbita representó un 45% de muertes cardiovasculares y se redujo en un 20% en los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo comparado con los pacientes tratados con enalapril (HR 0,80, $p=0,0082$). Los fallos de bomba representaron un 26% de las muertes cardiovasculares y se redujeron un 21% en los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo comparado con los pacientes tratados con enalapril (HR 0,79, $p=0,0338$). Esta reducción del riesgo se observó de manera consistente en los subgrupos incluyendo: sexo, edad, raza, geografía, clasificación NYHA (II/III), fracción de eyección, función renal, antecedentes de diabetes o hipertensión, tratamiento previo para la insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Valsartán y Sacubitrilo

mejoró la supervivencia con una reducción significativa en la mortalidad de un 2,8% (Valsartán y Sacubitrilo 17%, enalapril 19,8%). La reducción relativa del riesgo fue del 16% comparado con enalapril.

	Valsartán y Sacubitrilo N=4187 (%)	Enalapril N=4212 (%)	Cocientes de riesgos HR (IC 95%)	Reducción relativa de riesgo	Valor de p
Variable principal. Punto final compuesto: muerte de causa CV y hospitalización por IC	914 (21.83%)	1117 (26.52)	0.80 (0.73-0.87)	20%	0.0000002

Componentes individuales de la variable principal del punto final compuesto

Muerte por causas CV	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71-0.89)	20%	0.00004
Primera hospitalización por IC	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71-0.89)	21%	0.00004

Variable secundaria

Muerte por todas las causas	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76-0.93)	16%	0.0005
-----------------------------	-------------	-------------	------------------	-----	--------

Datos de toxicidad preclínica

Carcinogénesis y mutagénesis

Los estudios de carcinogénesis conducidos en ratones y ratas con Valsartán y Sacubitrilo identificaron ningún potencial carcinogénico para esta combinación. La C_{max} de LBQ657 con la dosis alta de 1200 mg/kg/día en los ratones macho y hembra fue respectivamente de 14 y 16 veces aquella observada en los seres humanos con la máxima dosis recomendada para humanos (MDRH). La C_{max} de LBQ657 en las ratas macho y hembra con dosis de 400 mg/kg/día fue respectivamente de 1.7 y 3.5 veces aquella observada con la MDRH. Las dosis de valsartán estudiadas (dosis altas de 160 y 200 mg/kg/día en ratones y ratas respectivamente) fueron alrededor de 4 y 10 veces respectivamente la MDRH dependiendo de los mg/m².

Los estudios de mutagenicidad y elastogenicidad conducidos con esta combinación no revelaron ningún efecto a nivel genético y cromosómico.

Deterioro de la fertilidad

Valsartán y Sacubitrilo no demostró ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas hasta la dosis de 73 mg de Sacubitrilo / 77 mg de valsartán /kg/día.

Toxicología animal

Se evaluaron los efectos de esta combinación sobre las concentraciones de beta amiloide en el LCR y el tejido cerebral en monos cynomolgus jóvenes (de 2 a 4 años) tratados con Valsartán y Sacubitrilo (24 mg de Sacubitrilo / 26 mg de valsartán/kg/día) durante dos semanas. En este estudio la combinación Valsartán y Sacubitrilo afectó la depuración de A beta amiloide del LCR aumentando los niveles de LCR beta amiloide 1-40, 1-42 y 1-38. No hubo aumento correlativo en los niveles de beta amiloide en el cerebro. Además en el estudio de toxicología conducido en monos con dosis de Sacubitrilo 146 mg y Valsartán 154 mg/kg/día durante 39 semanas no hubo acumulación de beta amiloide en el cerebro.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El uso concomitante de **Ristonel** con un medicamento inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) está contraindicado.

Si se cambia un IECA por **Ristonel**, se deberá dejar transcurrir un período de lavado de 36 horas aproximadamente entre la administración del fármaco anterior (IECA) y el nuevo medicamento (**Ristonel**).

La dosis inicial recomendada de **Ristonel** es de un comprimido de 100 mg (49 mg/51 mg) dos veces al día.

La dosis se debe duplicar luego de 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo de un comprimido de **Ristonel** 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, en función de la tolerancia del paciente.

Se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos deben ser tragados con un vaso de agua.

Si los pacientes experimentan problemas de tolerancia como por ejemplo presión arterial sistólica ≤ 95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal, entre otras, se recomienda ajustar los medicamentos que se toman en forma concomitante, la reducción temporal de la dosis de **Ristonel** o la interrupción de **Ristonel**.

Ajuste de la dosis en pacientes que no reciben medicamentos del grupo de los IECA o del grupo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o que reciben dosis bajas de estos fármacos

La experiencia en pacientes que no estén tomando IECA o ARA II o tomando dosis bajas de estos medicamentos es limitada, por lo tanto en estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces al día y un aumento lento de dosis (duplicando la dosis cada 2-4 semanas) hasta alcanzar la dosis objetivo de **Ristonel** de 200 mg dos veces por día de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Grupos especiales

Pacientes con insuficiencia renal: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis de **Ristonel** 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa (<30 ml/min/1.73 m²). Duplicar la dosis de **Ristonel** cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda una dosis de **Ristonel** 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación de Child Pugh B). Duplicar la dosis de **Ristonel** cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes ancianos: la dosis deberá estar relacionada a la función renal del paciente anciano.

Pacientes pediátricos y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y eficacia de esta medicación en menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos (Sacubitrilo y Valsartán) o a los excipientes.
- Pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II.
- Uso concomitante con IECA. No administrar dentro de las 36 horas posteriores al cambio de un IECA.
- Uso concomitante de aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Embarazo (sobre todo durante el segundo y tercer trimestre) y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona: el uso de Valsartán y Sacubitrilo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. **Ristonel** no se debe iniciar hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del tratamiento con un IECA. Si el tratamiento con **Ristonel** se interrumpe, no se debe iniciar el tratamiento con un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de **Ristonel**.

No se recomienda utilizar la combinación de Valsartán y Sacubitrilo con fármacos inhibidores directos de la renina como el aliskiren. Está contraindicado en pacientes con diabetes o en pacientes con insuficiencia renal.

Ristonel contiene Valsartán. Por ello no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA II.

Hipotensión arterial: **Ristonel** 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 (como por ejemplo los que toman altas dosis de diuréticos) presentan un mayor riesgo. Se deberá corregir la depleción de volumen o de sal antes de comenzar a tomar **Ristonel** o se puede comenzar con una dosis más baja.

Si se produce hipotensión se deberá ajustar la dosis de diuréticos o de los fármacos antihipertensivos que se estén tomando concomitantemente. O tratar las causas de la hipotensión (como por ejemplo la hipovolemia). Si la hipotensión persiste se deberá reducir la dosis de **Ristonel** o suspenderlo temporariamente. En general no suele ser necesario interrumpir el tratamiento.

Insuficiencia renal: la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión. La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (menos de 30 ml/min/1.73 m²); estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de hipotensión. No hay experiencia con pacientes en el estadio final de enfermedad renal por lo cual no se recomienda utilizar este medicamento.

En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (como por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa) el tratamiento con IECA y ARA II fue asociado a oliguria, uremia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear la creatinina sérica y reducir la dosis o suspender

Ristonel en los pacientes que desarrollan una disminución de la función renal de relevancia clínica.

Al igual que todos los fármacos que afectan el sistema Renina Angiotensina Aldosterona, **Ristonel** puede incrementar los niveles de urea y creatinina plasmáticos en pacientes con estenosis renal unilateral y bilateral. En los pacientes con estenosis de la arteria renal se deberá monitorear la función renal.

Hiperpotasemia: no se debe iniciar el tratamiento si los niveles de potasio sérico son > 5.4 mmol/l. El uso de Valsartán y Sacubitrilo se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia, aunque también se podría presentar hipopotasemia. Se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoaldosteronismo, o que reciben dietas altas en potasio o en tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides. Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis de Valsartán y Sacubitrilo o su interrupción. Si el nivel de potasio sérico es $>5,4$ mmol/l, se debe considerar la interrupción

Angioedema: se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán. Si se produce angioedema, este medicamento se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar. En los casos de angioedema en los que la hinchazón se limitaba a cara y labios, éste se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles en el alivio de los síntomas. El angioedema asociado con edema de laringe puede ser mortal. Cuando están involucradas la lengua, glotis o la laringe con probabilidad de causar obstrucción de la entrada de aire, se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado, p. ej.: solución de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), y/o las medidas necesarias para garantizar el flujo de entrada de aire. No se han estudiado pacientes con antecedentes previos de angioedema. Dado que podrían tener un riesgo mayor de angioedema, se recomienda precaución si este medicamento se utiliza en estos pacientes. Valsartán y Sacubitrilo está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con IECA o ARA II o con angioedema hereditario o idiopático. Los pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad mayor a desarrollar angioedema.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

No se recomienda el uso de Valsartán y Sacubitrilo durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

No hay datos en la utilización de Valsartán y Sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con este medicamento han mostrado toxicidad para la reproducción.

Con valsartán: la evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Dado que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARA II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial la continuación de la terapia con ARA II, a las pacientes que planifiquen un embarazo se les debe cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el

embarazo. Cuando se conozca el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARA II y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición al tratamiento con ARA II durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). En el caso de que la exposición a ARA II haya tenido lugar a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda la revisión por ultrasonidos de la función renal y craneal.

Con Sacubitrilo: no hay datos de la utilización de Sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Se deberá observar cercanamente a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a Valsartán y Sacubitrilo para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. En caso de producida oliguria o hipotensión arterial se deberá evaluar la perfusión renal. Puede ser necesario realizar exsanguino transfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.

Lactancia

Se desconoce si Valsartán y Sacubitrilo se excreta en la leche materna. Los componentes de este medicamento, sacubitrilo y valsartán, se excretaron en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, no se recomienda durante la lactancia.

Se debe decidir si abstenerse de la lactancia o interrumpir este medicamento durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de Valsartán y Sacubitrilo en la fertilidad humana. No se han demostrado problemas de fertilidad en los ensayos con ratas macho y hembra.

Pediatría

No se estableció la seguridad y efectividad de **Ristonel** en pacientes pediátricos.

Geriatría

No se observaron diferencias farmacocinéticas relevantes en adultos mayores (> 65 años) o muy mayores (> 75 años) en comparación con la población general.

Insuficiencia hepática

No requiere ajuste de dosis cuando se administra este medicamento a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child Pugh). La dosis de inicio para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B de Child Pugh) es de 50 mg dos veces por día. No se recomienda usar este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child Pugh), debido a que no hay estudios sobre estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada. En caso de insuficiencia renal severa (< 30 ml/min/1.73 m²) la dosis inicial debería ser de 50 mg dos veces por día.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias: la influencia de Sacubitrilo y Valsartán sobre la capacidad de conducir u operar maquinarias es pequeña. Al conducir u operar maquinarias se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede producir mareos o fatiga.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones que resultan en contraindicaciones

IECA

El uso concomitante de Valsartán y Sacubitrilo con medicamentos del grupo de los IECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina y de la ECA puede aumentar el riesgo de angioedema.

Ristonel no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con IECA. El tratamiento con IECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de **Ristonel**.

Aliskiren

El uso concomitante de Valsartán y Sacubitrilo con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (< 60 ml/min/1.73 m²). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Valsartán y Sacubitrilo con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.

Interacciones que resultan en la no recomendación de uso asociado

Ristonel contiene Valsartán y por lo tanto no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA II.

Interacciones que requieren precaución

Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 (estatinas)

Los datos in vitro indican que Sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3. **Ristonel** puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas. La administración de Valsartán y Sacubitrilo aumentó la C_{máx} de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el ABC en hasta 1,3 veces. Se debe tener precaución cuando se administre **Ristonel** junto con estatinas. No se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administró de forma conjunta con simvastatina.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil)

La adición de una dosis única de sildenafil a Valsartán y Sacubitrilo en estado estacionario en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial comparado con la administración de Valsartán y Sacubitrilo solo. Por ello, se debe tener precaución cuando se inicie sildenafil u otro inhibidor de la PDE-5 en pacientes tratados con **Ristonel**.

Medicamentos o sales que modifican el potasio

Al igual que otros fármacos que bloquean la acción de la angiotensina II, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona o el amiloride, suplementos de potasio, sustitutos de la sal (que contiene potasio) pueden producir incrementos del potasio sérico.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2)

En los adultos mayores, sobre todo los que tienen la función renal comprometida o con depleción de volumen (por ejemplo aquellos en tratamiento con diuréticos), el uso concomitante de AINEs con **Ristonel** puede resultar en un empeoramiento de la función

renal, incluso insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe monitorear la función renal en forma periódica.

Litio

Se han informado incrementos en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas del receptor de la angiotensina II. Se debe monitorear los niveles de litio séricos durante el uso concomitante con **Ristonel**.

Furosemida

La administración concomitante de **Ristonel** con furosemida no tuvo efecto en la farmacocinética de **Ristonel** pero redujo la C_{max} 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.

Nitratos

No hubo interacciones medicamentosas entre **Ristonel** y la nitroglicerina intravenosa en relación a la reducción de la presión sanguínea. La administración concomitante de nitroglicerina y **Ristonel** se asoció con una diferencia de tratamiento de 5 latidos por minuto en el ritmo cardiaco comparado con la administración de solo nitroglicerina. Puede ocurrir un efecto similar en la frecuencia cardiaca cuando se co-administra con nitratos vía sublingual, oral o mediante parches transdérmicos. En general, no se requiere ajuste de dosis.

Transportadores OATP y MRP2

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 Valsartán Sacubitrilo junto con inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p. ej.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (ej. 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.

Metformina

La administración concomitante de **Ristonel** y metformina redujo tanto la C_{max} como el ABC de metformina en un 23%. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con **Ristonel** en pacientes que estén tomando metformina, se debe evaluar el estado clínico del paciente.

Efecto de los fármacos coadministrados con Ristonel

Dado que el metabolismo de Valsartán y Sacubitrilo mediado por la enzima CYP450 es mínimo no se espera que la coadministración con fármacos que afectan a las enzimas CYP450 afecte la farmacocinética de esta combinación. Los estudios dedicados a la interacción medicamentosa demostraron que la coadministración de furosemida, warfarina, digoxina, carvedilol, la combinación de levonorgestrel y etinilestradiol, amlodipina, omeprazol, hidroclorotiazida, metformina, atorvastatina y sildenafil no alteró la exposición sistémica a Sacubitrilo, LBQ657 ni a Valsartán.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Valsartán y Sacubitrilo fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. También angioedema.

La seguridad de Valsartán y Sacubitrilo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se evaluó en el ensayo pivotal de fase 3 PARADIGM-HF, en el que se compararon pacientes tratados con esta combinación Vs enalapril. En este estudio 1.102 pacientes (10,5%) de la rama enalapril discontinuaron de manera permanente el ensayo, 5,6% por una reacción adversa; las más frecuentes fueron insuficiencia renal (1,7%), hiperpotasemia (1,7%) e hipotensión (1,4%). En la rama Valsartán y Sacubitrilo 10,4% de los pacientes discontinuó de manera permanente, 5,9% por una reacción adversa; las más frecuentes fueron insuficiencia renal (1,8%), hipotensión (1,7%) e hiperpotasemia (1,3%). La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa en el ensayo PARADIGM-HF ocurrió en 450 pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo (10,7%) y en 516 pacientes tratados con enalapril (12,2%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y por intervalos de frecuencia con las más frecuentes en primer lugar utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Problema	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia Hipopotasemia Hipoglucemia	Muy frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Síncope Mareo postural	Frecuente Frecuente Frecuente Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión Hipotensión ortostática	Muy frecuente Frecuente
Trastornos respiratorios y mediastínicos	Tos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Gastritis	Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Rash Angioedema	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal Insuficiencia renal aguda	Muy frecuente Frecuente
Trastornos generales	Fatiga Astenia	Frecuente Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán. En PARADIGM-HF, se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con esta combinación, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra tratados con Valsartán y Sacubitrilo (2,4%) y enalapril (0,5%).

Hiperpotasemia y potasio sérico

En PARADIGM-HF, se notificaron hiperpotasemia y concentraciones de potasio sérico >5,4 mmol/l en 11,6% y 19,7% de los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo y 14,0% y 21,1% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Hemoglobina y hematocrito

Se observaron disminuciones en la hemoglobina / hematocrito de más del 20% en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo como con enalapril en el ensayo clínico doble ciego.

Creatinina

Se observaron incrementos de la creatinina sérica mayores al 50% en el 16% de los pacientes tratados tanto con Valsartán y Sacubitrilo como con enalapril.

Presión arterial

En PARADIGM-HF, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (20 mmHg) en un 17,6% y 4,76% de los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Insuficiencia renal

En PARADIGM-HF, se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril.

Información para los profesionales de la salud

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

Ristonel cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes promoviendo el uso correcto del medicamento de acuerdo a las recomendaciones aprobadas y validadas internacionalmente.

SOBREDOSIS

Hay información limitada en relación a la sobredosificación en humanos con la combinación de Sacubitrilo y Valsartán. En los voluntarios sanos se estudiaron las dosis únicas de 583 mg de sacubitrilo y 617 mg de valsartán y las dosis múltiples de 437 mg de sacubitrilo y 463 mg de valsartán durante 14 días. Todas fueron bien toleradas.

La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de este medicamento. Se deberá proporcionar tratamiento sintomático. Es

improbable que se pueda eliminar Valsartán y Sacubitrilo mediante diálisis debido a su gran capacidad de unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobre dosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25° C.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

PRESENTACIONES:

Ristonel 50 - 100 y 200 mg envases conteniendo: **30 comprimidos recubiertos** (6 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 5 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 3 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 2 blisters de 15 comprimidos recubiertos) y **60 comprimidos recubiertos** (12 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 10 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos)

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.
Certificado N°:

Director Técnico: Farm. Alfredo J. Boccardo.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, Avenida Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com.

Última revisión: / / .

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RISTONEL® 50 – 100 - 200 VALSARTÁN / SACUBITRILO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera. Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos. Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto colateral que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Ristonel® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar **Ristonel®**.
3. ¿Cómo tomar **Ristonel®**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **Ristonel®**?
5. Conservación de **Ristonel®**.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Ristonel® y para qué se utiliza?

Ristonel® es un medicamento que contiene dos principios activos. El Sacubitrilo conocido como inhibidor de la neprilisina y Valsartán conocido como un bloqueante del receptor de la angiotensina.

Ristonel® se utiliza para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en adultos que cursa con dificultades en el corazón para la eyección de sangre de manera de reducir el riesgo de muerte cardiovascular y el riesgo de hospitalizaciones por esta condición.

En general este medicamento se utiliza en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca en lugar de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o de otro bloqueante del receptor de angiotensina.

Este tipo de insuficiencia cardíaca ocurre cuando el corazón es débil y no puede bombear suficiente sangre a los pulmones y al resto del cuerpo. Los síntomas más comunes de la insuficiencia cardíaca son dificultad para respirar, fatiga, cansancio e hinchazón de tobillos.

¿Cómo actúa Ristonel®?

Actúa bloqueando los efectos de la neprilisina por medio del Sacubitrilo y de los receptores de angiotensina por medio del Valsartán. Ello hace que los vasos sanguíneos se relajen y que se retenga menos agua; Esta situación resulta en un beneficio para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

2. Antes de tomar Ristonel®.

No debe tomar Ristonel®

- Si es alérgico al Sacubitrilo, Valsartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si está embarazada o en periodo de amamantamiento.
- Si está tomando otro tipo de medicamentos para la hipertensión arterial o para la insuficiencia cardíaca llamado inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (como por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril, entre otros). No debe comenzar a tomar **Ristonel®** hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de los anteriores medicamentos.
- Si tuvo una reacción alérgica que incluya inflamación de la cara, labios, lengua, garganta o dificultad para respirar conocida como “angioedema” mientras tomaba un tipo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina.
- Si tiene diabetes o problemas en los riñones y le están dando un medicamento para la presión arterial que contiene aliskiren.

Tenga especial cuidado con Ristonel®

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **Ristonel®**. Sobre todo si:

- Tiene problemas en el riñón o en el hígado.
- Tiene la presión sanguínea baja o está tomando cualquier otro medicamento que reduce la presión sanguínea (por ejemplo diuréticos) o tiene vómitos y diarrea.
- Las arterias del riñón se han estrechado.

Toma de Ristonel® con otros medicamentos

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos dietarios. El uso de **Ristonel®** con otros medicamentos puede causar efectos adversos. En especial comente a su médico si toma:

- Suplementos de potasio o sustitutos de la sal de mesa que contienen potasio. Su médico podría comprobar la cantidad de potasio en su sangre a intervalos regulares durante el tratamiento con **Ristonel®**.

- Sildenafil, un medicamento utilizado para la disfunción sexual eréctil.
- Medicamentos antiinflamatorios y analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2). Si está tomando uno de estos medicamentos, su médico podría querer comprobar su función renal cuando empiece o le ajuste el tratamiento.
- Litio, un tipo de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas.
- Otros medicamentos para tratar la presión arterial o problemas cardíacos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina o aliskiren.
- Furosemina, que pertenece a un tipo de medicamentos conocidos como diuréticos, que se utilizan para aumentar la cantidad de orina que usted produce.
- Algunos antibióticos como la rifampicina, inmunosupresores como la ciclosporina o medicamentos utilizados para el tratamiento del VIH como el ritonavir pueden aumentar el efecto del Valsartán.
- Fármacos del tipo de las estatinas que se utilizan para reducir las concentraciones elevadas del colesterol de la sangre.

Embarazo y lactancia

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar **Ristonel®** antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada.

No se recomienda administrar **Ristonel®** a mujeres durante el amamantamiento.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No debe utilizarse este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

Pueden utilizar **Ristonel®** a la misma dosis que otros adultos.

Conducción y uso de máquinas

Ocasionalmente algunas personas pueden sentirse mareadas o cansadas cuando toman **Ristonel®**. Si se siente mareado o cansado no conduzca o utilice máquinas.

3. Cómo tomar Ristonel®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. **Ristonel®** es de uso exclusivo por vía oral. Los comprimidos recubiertos no se pueden partir ni dividir en partes.

Habitualmente empezará tomando los comprimidos de 50 o 100 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche). Su médico decidirá su dosis inicial en función de qué medicamento ha estado tomando previamente. Su

médico ajustará entonces la dosis dependiendo de cómo responda al tratamiento hasta encontrarle la mejor dosis.

La dosis objetivo y de mantenimiento usual es de 200 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Trague los comprimidos con un vaso de agua. Puede tomar **Ristonel®** con o sin comida.

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

Algunos pacientes que toman **Ristonel®** pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de **Ristonel®**, o interrumpir su tratamiento con **Ristonel®** completamente.

Si toma más Ristonel® del que debe

Si usted tomó más cantidad de **Ristonel®** que las indicadas, contacte inmediatamente con su médico, vaya a un centro de atención médica inmediata o consulte con un centro de atención toxicológica:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800 3330 160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

Si olvida tomar Ristonel®

Si usted olvidó tomar una dosis, no se preocupe y tome la próxima dosis a la hora siguiente establecida. No tome una dosis doble para compensar la que se olvidó.

4. Cuáles son los posibles efectos adversos de Ristonel®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves: deje de tomar **Ristonel®** y busque atención médica inmediata si nota hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede producir dificultades para respirar o tragar. Estos podrían ser signos de angioedema.

Las personas que han experimentado angioedema antes de tomar **Ristonel®** pueden tener mayor riesgo de experimentarlo.

Otros posibles efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): presión sanguínea baja (mareos, sensación de aturdimiento), niveles altos de potasio en sangre (detectados en test sanguíneo), función renal disminuida (insuficiencia renal).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): tos, mareo, diarrea, nivel bajo de glóbulos rojos, cansancio, trastorno renal grave, nivel bajo de potasio en sangre (detectado en un test sanguíneo, dolor de cabeza, desmayo, debilidad, náuseas, presión sanguínea baja, dolor de estómago, vértigo).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): reacción alérgica con erupción y picor, mareo cuando se cambia de posición de sentado a de pie.

Estos no son todos los efectos adversos posibles del medicamento. Contacte a su médico para asesorarse sobre los efectos adversos.

5. Conservación de Ristonel®

Conservar a temperatura ambiente hasta 25° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ristonel®

Los principios activos son Valsartán y Sacubitrilo.

Cada comprimido recubierto de **Ristonel 50** contiene: Valsartán 26 mg; Sacubitrilo 24 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Ristonel 100** contiene: Valsartán 51 mg y Sacubitrilo 49 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Ristonel 200** contiene: Valsartán 103 mg y Sacubitrilo 97 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Presentaciones de Ristonel®

Ristonel 50 - 100 y 200 mg envases conteniendo: **30 comprimidos recubiertos** (6 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 5 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 3 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 2 blisters de 15 comprimidos recubiertos) y **60 comprimidos recubiertos** (12 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 10 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos)

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento ha sido prescripto para su problema actual. No lo recomiende a otras personas.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°:

Director Técnico: Farm. Alfredo J. Boccardo

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Avenida Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com.

Fecha de última revisión: .../.....



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



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

Informe firma conjunta

Número: IF-2020-58472638-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 3 de Septiembre de 2020

Referencia: EX-2020-12838174- -APN-DGA#ANMAT

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Expte.: EX2020-12838174

Ref.: Autorización Plan de Gestión de Riesgo

Producto: RISTONEL/SACUBRITILO-VALSARTAN

Lab.: ELEA PHOENIX S.A.

Cítese a ELEA PHOENIX S.A. a fin de comunicarle que se adjunta el informe de aceptación del PGR de RISTONEL/SACUBRITILO-VALSARTAN

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

Cumplido, pase a guarda temporal.

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 2 de septiembre de 2020

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Se considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de RISTONEL/SACUBRITILO-VALSARTAN presentado por expediente EX-2020-12838174 de orden 9 fs.:2-111 con los datos que se detallan a continuación:

Nombre comercial: RISTONEL

Ingrediente farmacéutico activo: SACUBRITILO-VALSARTAN.

Titular de Autorización del Registro y Comercialización: ELEA PHOENIX S.A.

Nº Certificado:

Registro bajo Condiciones Especiales: No

Forma farmacéutica: comprimidos recubiertos.

Concentración: Ristonel 50: Valsartán 26 mg; Sacubitrilo 24 mg

Ristonel 100: Valsartán 51 mg; Sacubitrilo 49 mg

Ristonel 200: Valsartán 103 mg; Sacubitrilo 97 mg

Indicación propuesta: Según expediente 1-47-2000-25-20-9

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

Falla Renal

Hiperkalemia

Angioedema

Toxicidad/Letalidad Embrío-fetal

Riesgos potenciales importantes

Toxicidad infantil/Neonatal por la exposición a través de la leche materna

Hepatotoxicidad

Deterioro cognitivo

Interacciones con estatinas

Trombocitopenia

Neutropenia

Información faltante

Uso en pacientes pediátricos

Uso en pacientes con falla renal severa

Datos a largo plazo en el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca naive respecto de uso de ACEI/ARB

Contenido del Plan de Gestión de Riesgo

1) Actividades de Farmacovigilancia

a) Farmacovigilancia de Rutina

Desde el inicio de la comercialización se realizarán las siguientes acciones de FV:

El sistema de farmacovigilancia de rutina recolecta la información de seguridad que el laboratorio recibe desde múltiples fuentes. Las de mayor frecuencia provienen de los reportes espontáneos realizados por los pacientes y/o por los profesionales a través del sistema de atención al cliente y de los realizados por los profesionales médicos a través de canales específicos (e-mail dedicado, fuerza de ventas, etc.).

En caso de detectarse un Evento Adverso Serio, el mismo es reportado a la Autoridad Regulatoria en forma expedita dentro de los plazos establecidos por la normativa vigente. Los eventos adversos no serios son igualmente informados en forma bimestral en formato tabular establecido para tal fin.

El laboratorio cuenta con un servicio de farmacovigilancia que recolecta la información de seguridad que recibe desde múltiples fuentes. Las de mayor frecuencia provienen de los reportes espontáneos realizados por los pacientes y/o por los profesionales a través del sistema de atención al cliente y de los realizados por los profesionales médicos a través de canales específicos (e-mail dedicado, fuerza de ventas, etc.).

Capacitación del personal, según sus funciones y responsabilidades, en la importancia de la detección oportuna, registro y notificación de todo evento adverso ocurrido durante el tratamiento con RISTONEL.

Generación y presentación a la Autoridad Regulatoria de Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS) con periodicidad acorde a la fecha de lanzamiento del producto, incorporando la evaluación continua la relación riesgo/beneficio.

Información actualizada a los Profesionales de Salud sobre los comunicados y disposiciones de Autoridad

Regulatoria, las modificaciones de los prospectos, así como de todo aspecto que asegure un uso correcto del producto.

Revisión de la literatura científica nacional e internacional con el fin de detectar eventos adversos u otros temas de seguridad relacionados con RISTONEL.

Proveer y difundir entre los Profesionales de Salud un Servicio de Consultas y Recepción de Notificaciones amigable y simplificado durante las 24 horas, con posibilidades de registro e interacción durante el seguimiento de sus pacientes.

Se realizará monitoreo de incidencia, severidad, seriedad y consecuencias de cada evento adverso a través de reportes de casos de seguridad individuales y el agregado periódico de las revisiones médicas de estudios clínicos y reportes durante la comercialización.

Revisiones y comentarios en IPAS

Agregado de revisiones entre los intervalos de presentación de IPAS.

Análisis de tendencias en caso de cambios en su frecuencia.

Se podrán hacer también actividades de farmacovigilancia adicionales, tales como:

Proveer a los médicos tratantes de formularios para que los médicos indiquen si el paciente presentó o no eventos adversos.

En caso de la existencia de eventos, el médico deberá completar el formulario de eventos adversos reportará al Laboratorio. Se evaluarán las actividades de minimización de riesgos (por ejemplo material educativo) y se implementarán más acciones de ser necesarias.

b) Farmacovigilancia Adicional

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 – INAME

Buenos Aires, 2 de septiembre de 2020

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Nelida Agustina Bisio
Analista técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

RISTONEL[®] 50 – 100 - 200
VALSARTÁN / SACUBITRILLO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **Ristonel** 50 contiene: Valsartán 26 mg; Sacubitrilo 24 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Ristonel** 100 contiene: Valsartán 51 mg y Sacubitrilo 49 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Ristonel** 200 contiene: Valsartán 103 mg y Sacubitrilo 97 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista de la angiotensina II, otras combinaciones.

Código ATC: C09DX04

INDICACIONES

Ristonel está indicado:

- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clase II a IV de la New York Association) y fracción de eyección reducida.

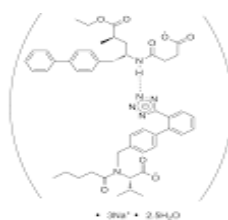
Ristonel se administra por lo general en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca en lugar de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o de otro bloqueantes del receptor de angiotensina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Descripción

Ristonel es una combinación a dosis fijas en un mismo comprimido recubierto de un fármaco inhibidor de la neprilisina y un bloqueante del receptor de angiotensina II.

Su masa molecular es 957.99 y su fórmula estructural esquemática es:



Propiedades farmacodinámicas

Ristonel contiene un fármaco inhibidor de la neprilisina, sacubitrilo y un bloqueante del receptor de angiotensina II, valsartán. **Ristonel** inhibe la neprilisina que es una endopeptidasa neutra por medio del metabolito activo del pro fármaco sacubitrilo denominado LBQ657 y bloquea el receptor del tipo 1 de la angiotensina II a través del valsartán.

Los efectos cardiovasculares y renales de **Ristonel** en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca se atribuyen a los niveles elevados de péptidos que son degradados por la neprilisina tales como los péptidos natriuréticos, por LBQ657 y la inhibición en simultáneo de los efectos de la angiotensina II por medio de valsartán. Esta molécula 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.

Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de esta combinación (Valsartán y Sacubitrilo) tras la administración de dosis únicas y repetidas en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca, y éstos son consistentes con la inhibición simultánea de neprilisina y el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona. En un ensayo controlado de 7 días con valsartán en pacientes con fracción de eyección reducida, la administración de la combinación de Valsartán y Sacubitrilo dio lugar a un aumento inicial de la natriuresis, aumento de la concentración de GMPc en orina, redujo los niveles plasmáticos del fragmento de la región media del pro péptido natriurético auricular y el fragmento aminoterminal del pro péptido natriurético auricular de tipo B comparado con valsartán.

En un ensayo de 21 días con pacientes con fracción de eyección reducida la combinación de Valsartán y Sacubitrilo aumentó significativamente el péptido natriurético auricular, el GMPc en orina y el GMPc en plasma y redujo el pro péptido natriurético auricular del tipo B en plasma, aldosterona y endotelina-1 comparado con la situación basal. También se bloqueó el receptor AT1 como se evidencia en el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina. En el ensayo PARADIGM-HF, la combinación de Valsartán y Sacubitrilo redujo el nivel plasmático del fragmento aminoterminal del pro péptido natriurético auricular del tipo B (NT-proBNO) y aumentó el nivel plasmático de péptido natriurético auricular y el de GMPc en orina comparado con enalapril. El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con la combinación de Sacubitrilo y Valsartán debido a que el BNP es un sustrato de la neprilisina. NT-proBNP no es un sustrato de la neprilisina y por ello es un biomarcador más adecuado.

Prolongación del intervalo QTc: en un exhaustivo ensayo clínico de QTc en voluntarios de sexo masculino, sanos, dosis únicas de la combinación de Valsartán y Sacubitrilo en dosis de hasta 583 mg de sacubitrilo y 617 mg de valsartán no tuvieron efectos en la repolarización cardíaca.

Beta amiloide: la neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en el aclaramiento β -amiloide (β A) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de Valsartán y Sacubitrilo en dosis de 194 mg y 206 mg respectivamente una vez al día durante 2 semanas a voluntarios sanos se asoció con un aumento en el LCR de β A1-38 comparado con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de β A1-40 y β A 1-42 en el LCR. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Presión arterial: el agregado de una dosis única de 50 mg de sildenafil a pacientes con concentraciones estables de Valsartán y Sacubitrilo (en dosis de 194 mg y 206 mg respectivamente una vez por día durante 5 días) en sujetos con hipertensión arterial se asoció con una reducción adicional de la presión arterial de (5/4 mmHg de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica respectivamente) en comparación con la administración de solo la combinación de Sacubitrilo y valsartán. Tampoco se ve alterada de manera significativa la presión arterial con la administración concomitante de nitroglicerina intravenosa.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción. Luego de la administración oral, la asociación de Valsartán y Sacubitrilo se disocia en el pro fármaco sacubitrilo y valsartán. Sacubitrilo posteriormente se metaboliza al metabolito activo LBQ657. Las concentraciones pico de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzan a las 0.5 horas, 2 horas, y 1.5 horas, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de Sacubitrilo se estima que es mayor al 60%. El valsartán que contiene esta combinación presenta mayor biodisponibilidad que el valsartán contenido en otras formulaciones de comprimidos comercializados. El contenido de 26 mg, 51 mg y 103 mg de valsartán de esta combinación es equivalente a 40 mg, 80 mg y 160 mg de valsartán de otras formulaciones en comprimidos que se comercializan.

Tras dos dosis diarias de la combinación Sacubitrilo y Valsartán, los niveles en estado estacionario de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzan en tres días. En el estado estacionario, Valsartán y Sacubitrilo no se acumulan significativamente, mientras que LBQ657 se acumula 1,6 veces. La administración con alimentos no tiene un impacto clínico significativo en la exposición sistémica de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán.

Ristonel se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución. Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán muestran un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (94-97%). De acuerdo a la comparación entre las concentraciones plasmáticas y las del LCR, LBQ657 atraviesa la barrera hematoencefálica en grado limitado (0,28%). El volumen de distribución aparente medio de valsartán y sacubitrilo fue de entre 75 litros y 103 litros, respectivamente.

Metabolismo. Por la acción de esterasas, Sacubitrilo se transforma rápidamente en LBQ657, que posteriormente no se metaboliza en una proporción significativa. Valsartán se metaboliza mínimamente, solo alrededor de un 20% de la dosis se transforma en metabolitos. Se ha identificado en plasma un hidroximetabolito de valsartán a concentraciones bajas

Eliminación. Tras la administración oral, entre un 52 al 68% de Sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y aproximadamente el 13% de valsartán y sus metabolitos se excretan en orina. Entre el 37 al 48% de Sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y 86% de valsartán y sus metabolitos se excretan en materia fecal. Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se eliminan en plasma con una vida media de eliminación de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas y 9,90 horas, respectivamente.

Linealidad / No linealidad. La farmacocinética del Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán fue lineal en todo el rango de dosis de la combinación Sacubitrilo y Valsartán.

Grupos especiales

Pacientes ancianos: la exposición de LBQ657 y valsartán aumento en los pacientes de más de 65 años de edad en un 42% y 30% respectivamente cuando se lo compara con sujetos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal: se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min/1.73 m² < 60 ml/min/1.73 m²) y grave (15 ml/min/1.73 m² < 30 ml/min/1.73 m²) fue 1.4 y 2.2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve (60 ml/min/1.73 m² < 90 ml/min/1.73 m²). La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes que dializan. Sin embargo LBQ657 y valsartán se unen en alto

grado a proteínas plasmáticos y por ello es improbable que se eliminen de manera efectiva con diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la exposición a Sacubitrilo aumentó en 1,5 y 3,4 veces, LBQ657 aumentó en 1,5 y 1,9 veces y valsartán aumentó en 1,2 y 2,1 veces, respectivamente, comparado con individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, las exposiciones a concentraciones libres de LBQ657 aumentaron en 1,47 y 3,08 veces respectivamente, y las exposiciones a concentraciones libres de valsartán aumentaron en 1,09 y 2,20 veces respectivamente, comparado con individuos sanos. Esta combinación no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.

Efectos del sexo: la farmacocinética de la combinación Valsartán y Sacubitrilo es similar entre hombres y mujeres.

Estudios clínicos

Las dosis de 24 mg/ 26 mg, 49 mg/ 51 mg y 97 mg/ 103 mg de Valsartán y Sacubitrilo se refirieron en algunas publicaciones como 50, 100 o 200 mg, respectivamente.

El estudio PARADIGM-HF fue un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego de 8.442 pacientes en el que se comparó la combinación a dosis fijas de Valsartán y Sacubitrilo con enalapril, ambos administrados a pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica, clasificación II-IV de NYHA y fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ modificada posteriormente a $\leq 35\%$) adicionalmente a otro tratamiento para la insuficiencia cardíaca. La variable principal fue la muerte cardiovascular (CV) o la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC). La duración media del seguimiento fue de 27 meses y se trató a los pacientes hasta durante 4,3 años. Se pidió a los pacientes que interrumpieran el tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA y que entraran en un periodo secuencial de pre inclusión simple ciego durante el cual recibieron tratamiento con enalapril 10 mg dos veces al día, seguido de un tratamiento ciego con Sacubitrilo y Valsartán 100 mg dos veces al día, aumentando hasta 200 mg dos veces al día. En ese momento fueron aleatorizados a un periodo doble ciego del ensayo durante el cual recibieron Valsartán y Sacubitrilo 200 mg o enalapril 10 mg dos veces al día.

La edad media de la población del ensayo fue de 64 años y un 19% tenían 75 años o más. En el momento de la aleatorización, el 70% de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca de grado II de la NYHA 24% de grado III y 0,7% de grado IV. La media de la FEVI fue el 29% y hubo 963 (11,4%) pacientes con una FEVI basal $>35\%$ y $\leq 40\%$.

En el grupo Sacubitrilo y Valsartán, un 76% de los pacientes se mantuvieron en la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día al final del ensayo (dosis media diaria de 375 mg). En el grupo enalapril, un 75% de los pacientes se mantuvo en la dosis objetivo de 10 mg dos veces al día al final del ensayo (dosis media diaria de 18,9 mg).

La combinación de Valsartán y Sacubitrilo fue superior frente a enalapril, reduciendo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 21,8% comparado con un 26,5% de los pacientes tratado con enalapril. La reducción absoluta del riesgo fue de un 4,7% para la combinación de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca, 3,1% para la muerte CV únicamente, y 2,8% para la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca únicamente. La reducción relativa del riesgo fue de un 20% frente a enalapril. Este efecto se observó al inicio y se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo. Ambos componentes contribuyeron a la reducción del riesgo. La muerte súbita representó un 45% de muertes cardiovasculares y se redujo en un 20% en los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo comparado con los pacientes tratados con enalapril (HR 0,80, $p=0,0082$). Los fallos de bomba representaron un 26% de las muertes cardiovasculares y se redujeron un 21% en los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo comparado con los pacientes tratados con enalapril (HR 0,79, $p=0,0338$). Esta reducción del riesgo se observó de manera consistente en los subgrupos incluyendo: sexo, edad, raza, geografía, clasificación NYHA (II/III), fracción de eyección, función renal, antecedentes de diabetes o hipertensión, tratamiento previo para la insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Valsartán y Sacubitrilo

mejoró la supervivencia con una reducción significativa en la mortalidad de un 2,8% (Valsartán y Sacubitrilo 17%, enalapril 19,8%). La reducción relativa del riesgo fue del 16% comparado con enalapril.

	Valsartán y Sacubitrilo N=4187 (%)	Enalapril N=4212 (%)	Cocientes de riesgos HR (IC 95%)	Reducción relativa de riesgo	Valor de p
Variable principal. Punto final compuesto: muerte de causa CV y hospitalización por IC	914 (21.83%)	1117 (26.52)	0.80 (0.73-0.87)	20%	0.0000002

Componentes individuales de la variable principal del punto final compuesto

Muerte por causas CV	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71-0.89)	20%	0.00004
Primera hospitalización por IC	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71-0.89)	21%	0.00004

Variable secundaria

Muerte por todas las causas	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76-0.93)	16%	0.0005
-----------------------------	-------------	-------------	------------------	-----	--------

Datos de toxicidad preclínica

Carcinogénesis y mutagénesis

Los estudios de carcinogénesis conducidos en ratones y ratas con Valsartán y Sacubitrilo identificaron ningún potencial carcinogénico para esta combinación. La Cmax de LBQ657 con la dosis alta de 1200 mg/kg/día en los ratones macho y hembra fue respectivamente de 14 y 16 veces aquella observada en los seres humanos con la máxima dosis recomendada para humanos (MDRH). La Cmax de LBQ657 en las ratas macho y hembra con dosis de 400 mg/kg/día fue respectivamente de 1.7 y 3.5 veces aquella observada con la MDRH. Las dosis de valsartán estudiadas (dosis altas de 160 y 200 mg/kg/día en ratones y ratas respectivamente) fueron alrededor de 4 y 10 veces respectivamente la MDRH dependiendo de los mg/m².

Los estudios de mutagenicidad y elastogenicidad conducidos con esta combinación no revelaron ningún efecto a nivel genético y cromosómico.

Deterioro de la fertilidad

Valsartán y Sacubitrilo no demostró ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas hasta la dosis de 73 mg de Sacubitrilo / 77 mg de valsartán /kg/día.

Toxicología animal

Se evaluaron los efectos de esta combinación sobre las concentraciones de beta amiloide en el LCR y el tejido cerebral en monos cynomolgus jóvenes (de 2 a 4 años) tratados con Valsartán y Sacubitrilo (24 mg de Sacubitrilo / 26 mg de valsartán/kg/día) durante dos semanas. En este estudio la combinación Valsartán y Sacubitrilo afectó la depuración de A beta amiloide del LCR aumentando los niveles de LCR beta amiloide 1-40, 1-42 y 1-38. No hubo aumento correlativo en los niveles de beta amiloide en el cerebro. Además en el estudio de toxicología conducido en monos con dosis de Sacubitrilo 146 mg y Valsartán 154 mg/kg/día durante 39 semanas no hubo acumulación de beta amiloide en el cerebro.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El uso concomitante de **Ristonel** con un medicamento inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) está contraindicado.

Si se cambia un IECA por **Ristonel**, se deberá dejar transcurrir un período de lavado de 36 horas aproximadamente entre la administración del fármaco anterior (IECA) y el nuevo medicamento (**Ristonel**).

La dosis inicial recomendada de **Ristonel** es de un comprimido de 100 mg (49 mg/51 mg) dos veces al día.

La dosis se debe duplicar luego de 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo de un comprimido de **Ristonel** 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, en función de la tolerancia del paciente.

Se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos deben ser tragados con un vaso de agua.

Si los pacientes experimentan problemas de tolerancia como por ejemplo presión arterial sistólica ≤ 95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal, entre otras, se recomienda ajustar los medicamentos que se toman en forma concomitante, la reducción temporal de la dosis de **Ristonel** o la interrupción de **Ristonel**.

Ajuste de la dosis en pacientes que no reciben medicamentos del grupo de los IECA o del grupo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o que reciben dosis bajas de estos fármacos

La experiencia en pacientes que no estén tomando IECA o ARA II o tomando dosis bajas de estos medicamentos es limitada, por lo tanto en estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces al día y un aumento lento de dosis (duplicando la dosis cada 2-4 semanas) hasta alcanzar la dosis objetivo de **Ristonel** de 200 mg dos veces por día de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Grupos especiales

Pacientes con insuficiencia renal: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis de **Ristonel** 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia renal severa (<30 ml/min/1.73 m²). Duplicar la dosis de **Ristonel** cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática: no se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda una dosis de **Ristonel** 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces por día para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación de Child Pugh B). Duplicar la dosis de **Ristonel** cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, de acuerdo a la tolerancia del paciente. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes ancianos: la dosis deberá estar relacionada a la función renal del paciente anciano.

Pacientes pediátricos y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y eficacia de esta medicación en menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos (Sacubitrilo y Valsartán) o a los excipientes.
- Pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II.
- Uso concomitante con IECA. No administrar dentro de las 36 horas posteriores al cambio de un IECA.
- Uso concomitante de aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Embarazo (sobre todo durante el segundo y tercer trimestre) y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona: el uso de Valsartán y Sacubitrilo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. **Ristonel** no se debe iniciar hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del tratamiento con un IECA. Si el tratamiento con **Ristonel** se interrumpe, no se debe iniciar el tratamiento con un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de **Ristonel**.

No se recomienda utilizar la combinación de Valsartán y Sacubitrilo con fármacos inhibidores directos de la renina como el aliskiren. Está contraindicado en pacientes con diabetes o en pacientes con insuficiencia renal.

Ristonel contiene Valsartán. Por ello no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA II.

Hipotensión arterial: **Ristonel** 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 (como por ejemplo los que toman altas dosis de diuréticos) presentan un mayor riesgo. Se deberá corregir la depleción de volumen o de sal antes de comenzar a tomar **Ristonel** o se puede comenzar con una dosis más baja.

Si se produce hipotensión se deberá ajustar la dosis de diuréticos o de los fármacos antihipertensivos que se estén tomando concomitantemente. O tratar las causas de la hipotensión (como por ejemplo la hipovolemia). Si la hipotensión persiste se deberá reducir la dosis de **Ristonel** o suspenderlo temporariamente. En general no suele ser necesario interrumpir el tratamiento.

Insuficiencia renal: la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión. La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (menos de 30 ml/min/1.73 m²); estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de hipotensión. No hay experiencia con pacientes en el estadio final de enfermedad renal por lo cual no se recomienda utilizar este medicamento.

En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (como por ejemplo los pacientes con insuficiencia cardíaca severa) el tratamiento con IECA y ARA II fue asociado a oliguria, uremia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear la creatinina sérica y reducir la dosis o suspender

Ristonel en los pacientes que desarrollan una disminución de la función renal de relevancia clínica.

Al igual que todos los fármacos que afectan el sistema Renina Angiotensina Aldosterona, **Ristonel** puede incrementar los niveles de urea y creatinina plasmáticos en pacientes con estenosis renal unilateral y bilateral. En los pacientes con estenosis de la arteria renal se deberá monitorear la función renal.

Hiperpotasemia: no se debe iniciar el tratamiento si los niveles de potasio sérico son > 5.4 mmol/l. El uso de Valsartán y Sacubitrilo se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia, aunque también se podría presentar hipopotasemia. Se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoaldosteronismo, o que reciben dietas altas en potasio o en tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides. Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis de Valsartán y Sacubitrilo o su interrupción. Si el nivel de potasio sérico es $>5,4$ mmol/l, se debe considerar la interrupción

Angioedema: se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán. Si se produce angioedema, este medicamento se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar. En los casos de angioedema en los que la hinchazón se limitaba a cara y labios, éste se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles en el alivio de los síntomas. El angioedema asociado con edema de laringe puede ser mortal. Cuando están involucradas la lengua, glotis o la laringe con probabilidad de causar obstrucción de la entrada de aire, se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado, p. ej.: solución de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), y/o las medidas necesarias para garantizar el flujo de entrada de aire. No se han estudiado pacientes con antecedentes previos de angioedema. Dado que podrían tener un riesgo mayor de angioedema, se recomienda precaución si este medicamento se utiliza en estos pacientes. Valsartán y Sacubitrilo está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con IECA o ARA II o con angioedema hereditario o idiopático. Los pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad mayor a desarrollar angioedema.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

No se recomienda el uso de Valsartán y Sacubitrilo durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

No hay datos en la utilización de Valsartán y Sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con este medicamento han mostrado toxicidad para la reproducción.

Con valsartán: la evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Dado que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARA II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial la continuación de la terapia con ARA II, a las pacientes que planifiquen un embarazo se les debe cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el

embarazo. Cuando se conozca el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARA II y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición al tratamiento con ARA II durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). En el caso de que la exposición a ARA II haya tenido lugar a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda la revisión por ultrasonidos de la función renal y craneal.

Con Sacubitrilo: no hay datos de la utilización de Sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Se deberá observar cercanamente a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a Valsartán y Sacubitrilo para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. En caso de producida oliguria o hipotensión arterial se deberá evaluar la perfusión renal. Puede ser necesario realizar exsanguino transfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.

Lactancia

Se desconoce si Valsartán y Sacubitrilo se excreta en la leche materna. Los componentes de este medicamento, sacubitrilo y valsartán, se excretaron en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, no se recomienda durante la lactancia.

Se debe decidir si abstenerse de la lactancia o interrumpir este medicamento durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de Valsartán y Sacubitrilo en la fertilidad humana. No se han demostrado problemas de fertilidad en los ensayos con ratas macho y hembra.

Pediatría

No se estableció la seguridad y efectividad de **Ristonel** en pacientes pediátricos.

Geriatria

No se observaron diferencias farmacocinéticas relevantes en adultos mayores (> 65 años) o muy mayores (> 75 años) en comparación con la población general.

Insuficiencia hepática

No requiere ajuste de dosis cuando se administra este medicamento a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child Pugh). La dosis de inicio para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B de Child Pugh) es de 50 mg dos veces por día. No se recomienda usar este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación C de Child Pugh), debido a que no hay estudios sobre estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada. En caso de insuficiencia renal severa (< 30 ml/min/1.73 m²) la dosis inicial debería ser de 50 mg dos veces por día.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias: la influencia de Sacubitrilo y Valsartán sobre la capacidad de conducir u operar maquinarias es pequeña. Al conducir u operar maquinarias se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede producir mareos o fatiga.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones que resultan en contraindicaciones

IECA

El uso concomitante de Valsartán y Sacubitrilo con medicamentos del grupo de los IECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina y de la ECA puede aumentar el riesgo de angioedema.

Ristonel no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con IECA. El tratamiento con IECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de **Ristonel**.

Aliskiren

El uso concomitante de Valsartán y Sacubitrilo con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (< 60 ml/min/1.73 m²). No se recomienda esta combinación con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. La combinación de Valsartán y Sacubitrilo con aliskiren está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de efectos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal.

Interacciones que resultan en la no recomendación de uso asociado

Ristonel contiene Valsartán y por lo tanto no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA II.

Interacciones que requieren precaución

Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 (estatinas)

Los datos in vitro indican que Sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3. **Ristonel** puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas. La administración de Valsartán y Sacubitrilo aumentó la C_{máx} de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el ABC en hasta 1,3 veces. Se debe tener precaución cuando se administre **Ristonel** junto con estatinas. No se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administró de forma conjunta con simvastatina.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil)

La adición de una dosis única de sildenafil a Valsartán y Sacubitrilo en estado estacionario en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial comparado con la administración de Valsartán y Sacubitrilo solo. Por ello, se debe tener precaución cuando se inicie sildenafil u otro inhibidor de la PDE-5 en pacientes tratados con **Ristonel**.

Medicamentos o sales que modifican el potasio

Al igual que otros fármacos que bloquean la acción de la angiotensina II, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona o el amiloride, suplementos de potasio, sustitutos de la sal (que contiene potasio) pueden producir incrementos del potasio sérico.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2)

En los adultos mayores, sobre todo los que tienen la función renal comprometida o con depleción de volumen (por ejemplo aquellos en tratamiento con diuréticos), el uso concomitante de AINEs con **Ristonel** puede resultar en un empeoramiento de la función

renal, incluso insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe monitorear la función renal en forma periódica.

Litio

Se han informado incrementos en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas del receptor de la angiotensina II. Se debe monitorear los niveles de litio séricos durante el uso concomitante con **Ristonel**.

Furosemida

La administración concomitante de **Ristonel** con furosemida no tuvo efecto en la farmacocinética de **Ristonel** pero redujo la C_{max} 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.

Nitratos

No hubo interacciones medicamentosas entre **Ristonel** y la nitroglicerina intravenosa en relación a la reducción de la presión sanguínea. La administración concomitante de nitroglicerina y **Ristonel** se asoció con una diferencia de tratamiento de 5 latidos por minuto en el ritmo cardiaco comparado con la administración de solo nitroglicerina. Puede ocurrir un efecto similar en la frecuencia cardiaca cuando se co-administra con nitratos vía sublingual, oral o mediante parches transdérmicos. En general, no se requiere ajuste de dosis.

Transportadores OATP y MRP2

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 Valsartán Sacubitrilo junto con inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p. ej.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (ej. 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.

Metformina

La administración concomitante de **Ristonel** y metformina redujo tanto la C_{max} como el ABC de metformina en un 23%. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con **Ristonel** en pacientes que estén tomando metformina, se debe evaluar el estado clínico del paciente.

Efecto de los fármacos coadministrados con Ristonel

Dado que el metabolismo de Valsartán y Sacubitrilo mediado por la enzima CYP450 es mínimo no se espera que la coadministración con fármacos que afectan a las enzimas CYP450 afecte la farmacocinética de esta combinación. Los estudios dedicados a la interacción medicamentosa demostraron que la coadministración de furosemida, warfarina, digoxina, carvedilol, la combinación de levonorgestrel y etinilestradiol, amlodipina, omeprazol, hidroclorotiazida, metformina, atorvastatina y sildenafil no alteró la exposición sistémica a Sacubitrilo, LBQ657 ni a Valsartán.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Valsartán y Sacubitrilo fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. También angioedema.

La seguridad de Valsartán y Sacubitrilo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se evaluó en el ensayo pivotal de fase 3 PARADIGM-HF, en el que se compararon pacientes tratados con esta combinación Vs enalapril. En este estudio 1.102 pacientes (10,5%) de la rama enalapril discontinuaron de manera permanente el ensayo, 5,6% por una reacción adversa; las más frecuentes fueron insuficiencia renal (1,7%), hiperpotasemia (1,7%) e hipotensión (1,4%). En la rama Valsartán y Sacubitrilo 10,4% de los pacientes discontinuó de manera permanente, 5,9% por una reacción adversa; las más frecuentes fueron insuficiencia renal (1,8%), hipotensión (1,7%) e hiperpotasemia (1,3%). La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa en el ensayo PARADIGM-HF ocurrió en 450 pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo (10,7%) y en 516 pacientes tratados con enalapril (12,2%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y por intervalos de frecuencia con las más frecuentes en primer lugar utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Problema	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia Hipopotasemia Hipoglucemia	Muy frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Síncope Mareo postural	Frecuente Frecuente Frecuente Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión Hipotensión ortostática	Muy frecuente Frecuente
Trastornos respiratorios y mediastínicos	Tos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Gastritis	Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Rash Angioedema	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal Insuficiencia renal aguda	Muy frecuente Frecuente
Trastornos generales	Fatiga Astenia	Frecuente Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con Sacubitrilo y Valsartán. En PARADIGM-HF, se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con esta combinación, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra tratados con Valsartán y Sacubitrilo (2,4%) y enalapril (0,5%).

Hiperpotasemia y potasio sérico

En PARADIGM-HF, se notificaron hiperpotasemia y concentraciones de potasio sérico >5,4 mmol/l en 11,6% y 19,7% de los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo y 14,0% y 21,1% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Hemoglobina y hematocrito

Se observaron disminuciones en la hemoglobina / hematocrito de más del 20% en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo como con enalapril en el ensayo clínico doble ciego.

Creatinina

Se observaron incrementos de la creatinina sérica mayores al 50% en el 16% de los pacientes tratados tanto con Valsartán y Sacubitrilo como con enalapril.

Presión arterial

En PARADIGM-HF, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (20 mmHg) en un 17,6% y 4,76% de los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Insuficiencia renal

En PARADIGM-HF, se notificó insuficiencia renal en un 10.1% de los pacientes tratados con Valsartán y Sacubitrilo y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril.

Información para los profesionales de la salud

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

Ristonel cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes promoviendo el uso correcto del medicamento de acuerdo a las recomendaciones aprobadas y validadas internacionalmente.

SOBREDOSIS

Hay información limitada en relación a la sobredosificación en humanos con la combinación de Sacubitrilo y Valsartán. En los voluntarios sanos se estudiaron las dosis únicas de 583 mg de sacubitrilo y 617 mg de valsartán y las dosis múltiples de 437 mg de sacubitrilo y 463 mg de valsartán durante 14 días. Todas fueron bien toleradas.

La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de este medicamento. Se deberá proporcionar tratamiento sintomático. Es

improbable que se pueda eliminar Valsartán y Sacubitrilo mediante diálisis debido a su gran capacidad de unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobre dosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25° C.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

PRESENTACIONES:

Ristonel 50 - 100 y 200 mg envases conteniendo: **30 comprimidos recubiertos** (6 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 5 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 3 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 2 blisters de 15 comprimidos recubiertos) y **60 comprimidos recubiertos** (12 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 10 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos)

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.
Certificado N°:

Director Técnico: Farm. Alfredo J. Boccardo.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, Avenida Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com.

Última revisión: / / .



TORRES Veronica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
RISTONEL® 50, VALSARTAN - SACUBITRILO, Comprimidos Recubiertos

PROYECTO de RÓTULO en ENVASE PRIMARIO

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

RISTONEL® 50
VALSARTÁN 26 mg – SACUBITRILO 24 mg
Comprimidos Recubiertos

LOTE:

VTO:


anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472


anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
RISTONEL® 200, VALSARTAN - SACUBITRILO, Comprimidos Recubiertos

PROYECTO de RÓTULO en ENVASE PRIMARIO

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

RISTONEL® 200
VALSARTÁN 103 mg – SACUBITRILO 97 mg

Comprimidos Recubiertos

LOTE:

VTO:



anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
RISTONEL® 100, VALSARTAN - SACUBITRILO, Comprimidos Recubiertos

PROYECTO de RÓTULO en ENVASE PRIMARIO

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

RISTONEL® 100
VALSARTÁN 51 mg – SACUBITRILO 49 mg

Comprimidos Recubiertos

LOTE:

VTO:



anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

RISTONEL® 50
VALSARTÁN 26 mg – SACUBITRILO 24 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de **RISTONEL® 50** contiene: Valsartán 26 mg; Sacubitrilo 24 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo: **30 comprimidos recubiertos** (6 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 5 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 3 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 2 blisters de 15 comprimidos recubiertos) y **60 comprimidos recubiertos** (12 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 10 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos)

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente hasta 25° C.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Director Técnico: Alfredo Boccardo – Farmacéutico.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Avda. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión:



TORRES Veronica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

RISTONEL® 100
VALSARTÁN 51 mg – SACUBITRILO 49 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de **RISTONEL® 100** contiene: Valsartán 51 mg; Sacubitrilo 49 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo: **30 comprimidos recubiertos** (6 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 5 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 3 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 2 blisters de 15 comprimidos recubiertos) y **60 comprimidos recubiertos** (12 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 10 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos)

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente hasta 25° C.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Director Técnico: Alfredo Boccardo – Farmacéutico.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Avda. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión:



TORRES Veronica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

RISTONEL® 200
VALSARTÁN 103 mg – SACUBITRILO 97 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de **Ristonel 200** contiene: Valsartán 103 mg y Sacubitrilo 97 mg (como sacubitrilo sódico). Excipientes: polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo: **30 comprimidos recubiertos** (6 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 5 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 3 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 2 blisters de 15 comprimidos recubiertos) y **60 comprimidos recubiertos** (12 blisters de 5 comprimidos recubiertos ó 10 blisters de 6 comprimidos recubiertos ó 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos ó 4 blisters de 15 comprimidos recubiertos)

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente hasta 25° C.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Director Técnico: Alfredo Boccardo – Farmacéutico.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Avda. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión:



TORRES Veronica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

11 de marzo de 2021

DISPOSICIÓN N° 1779**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59408****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000025-20-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
VALSARTAN 26 mg - SACUBITRILO 24 mg COMO SACUBITRILO SODICO50 25,658 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	665142
VALSARTAN 51 mg - SACUBITRILO 49 mg COMO SACUBITRILO SODICO100 51,315 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	665155
VALSARTAN 103 mg - SACUBITRILO 97 mg COMO SACUBITRILO SODICO200 102,63 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	665168



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 10 DE MARZO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 1779

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59408**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RISTONEL 100

Nombre Genérico (IFA/s): VALSARTAN - SACUBITRILO

Concentración: 51 mg - 49 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
VALSARTAN 51 mg - SACUBITRILO 49 mg COMO SACUBITRILO SODICO 51,315 mg

Excipiente (s)
POLIVINILPIRROLIDONA 1,25 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 2,5 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 37,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 250 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,75 mg NÚCLEO 1
TALCO 2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,994 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,534 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,124 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,836 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTERS CON 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó

BLISTERS CON 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó

BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó

BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 5 BLISTERS DE 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 2 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (12 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 10 BLISTERS DE 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 6 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 4 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09DX04

Acción terapéutica: Antagonista de la angiotensina II, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: RISTONEL está indicado: • Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clase II a IV de la New York Association) y fracción de eyección reducida. RISTONEL se administra por lo general en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca en lugar de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o de otro bloqueantes del receptor de angiotensina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/18	AV. GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/18	AV. GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/18	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RISTONEL 200

Nombre Genérico (IFA/s): VALSARTAN - SACUBITRILO

Concentración: 103 mg - 97 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
VALSARTAN 103 mg - SACUBITRILO 97 mg COMO SACUBITRILO SODICO 102,63 mg

Excipiente (s)
POLIVINILPIRROLIDONA 2,5 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 5 mg NÚCLEO 1 CROSPVIDONA 75 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 500 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,5 mg NÚCLEO 1 TALCO 2 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1 OXIDO DE HIERRO ROJO 0,024 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 5,988 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 3,068 mg CUBIERTA 1 TALCO 2,248 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 3,672 mg CUBIERTA 1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTERS CON 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó
BLISTERS CON 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó
BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó
BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 5 BLISTERS DE 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 2 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (12 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 10 BLISTERS DE 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 6 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 4 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Código ATC: C09DX04

Acción terapéutica: Antagonista de la angiotensina II, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: RISTONEL está indicado: • Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clase II a IV de la New York Association) y fracción de eyección reducida. RISTONEL se administra por lo general en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca en lugar de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o de otros bloqueantes del receptor de angiotensina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/18	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/18	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/18	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: RISTONEL 50

Nombre Genérico (IFA/s): VALSARTAN - SACUBITRILO

Concentración: 26 mg - 24 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
VALSARTAN 26 mg - SACUBITRILO 24 mg COMO SACUBITRILO SODICO 25,658 mg

Excipiente (s)
POLIVINILPIRROLIDONA 0,625 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 1,25 mg NÚCLEO 1 CROSPVIDONA 18,75 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 125 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,875 mg NÚCLEO 1 TALCO 0,5 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1 OXIDO DE HIERRO ROJO 0,006 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 1,497 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,767 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,562 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 0,918 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTERS CON 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó BLISTERS CON 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó

BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 5 BLISTERS DE 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 2 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (12 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 10 BLISTERS DE 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 6 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 4 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09DX04

Acción terapéutica: Antagonista de la angiotensina II, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Ristonel está indicado: • Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clase II a IV de la New York Association) y fracción de eyección reducida. Ristonel se administra por lo general en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca en lugar de un inhibidor de la

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

enzima convertidora de angiotensina o de otros bloqueantes del receptor de angiotensina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/18	AV GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/18	AV. GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.	2959/18	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Expediente N°: 1-0047-2000-000025-20-9



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA