

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA****I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA****ENTRESTO®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Sacubitrilo valsartán

**III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN****FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido

**Fórmula**

**ENTRESTO®** contiene un complejo salino integrado por las formas aniónicas de sacubitrilo y valsartán, por cationes de sodio y por moléculas de agua en proporción molar de 1:1:3:2.5, respectivamente. Tras la administración oral, **ENTRESTO®** se disocia en sacubitrilo (que es metabolizado a LBQ657) y valsartán.

Cada comprimido contiene:

Sacubitrilo valsartán sódico hidratado equivalente a	50 mg	100 mg	200 mg
de Sacubitrilo valsartán			
Excipiente c.b.p.	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido

**IV. INDICACIONES TERAPEUTICAS**

**ENTRESTO®** está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (clase funcional II-IV de la NYHA) en pacientes con disfunción sistólica.

**V. CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, al sacubitrilo, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Coadministración con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (ver PRECAUCIONES GENERALES, DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO). No debe administrarse **ENTRESTO** hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el IECA.
- Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA).
- Coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (ver PRECAUCIONES GENERALES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).
- Embarazo (ver RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

## VI. PRECAUCIONES GENERALES

No deben usarse dosis de **ENTRESTO®** superiores a 400 mg/día.

### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

- No debe administrarse **ENTRESTO®** junto con un IECA porque existe riesgo de angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con **ENTRESTO®** hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Si se suspende el tratamiento con **ENTRESTO®**, no se debe comenzar la administración de un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de **ENTRESTO®** (ver CONTRAINDICACIONES, DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).
- Se debe proceder con cautela cuando se administre junto **ENTRESTO®** con inhibidores directos de la renina, como el aliskireno (ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO). No debe combinarse **ENTRESTO®** con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (ver CONTRAINDICACIONES).
- Dado que **ENTRESTO®** actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA), no debe administrarse junto con un ARA (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

**Hipotensión arterial:** Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con **ENTRESTO®** en ensayos clínicos. Si aparece hipotensión, se debe pensar en ajustar la dosis de los diuréticos o los antihipertensivos que se estén administrando en combinación, además de considerar la posibilidad de tratar otras causas de hipotensión (como la hipovolemia). En caso de que la hipotensión persista pese a estas medidas, se reducirá la dosis de **ENTRESTO®** o se suspenderá transitoriamente su administración (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). No suele ser necesario retirar definitivamente el tratamiento. Es más probable que aparezca hipotensión sintomática si el paciente sufre hipovolemia como consecuencia, por ejemplo, de tratamiento con diuréticos, dieta hiposódica, diarrea o vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con **ENTRESTO®** deben corregirse la pérdida de sodio, la hipovolemia o ambas.

**Enfermedad renal:** Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso de **ENTRESTO®** puede asociarse con una disminución de la función renal. En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de enfermedad renal clínicamente significativa era baja y las interrupciones del tratamiento por esta causa fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con **ENTRESTO®** (0.65%) que entre los que recibieron enalapril (1.28%). Se debe estudiar la posibilidad de reducir la dosis de **ENTRESTO®** en pacientes que presenten una disminución clínicamente significativa de la función renal. Se debe proceder con cautela cuando se administre **ENTRESTO®** a pacientes con enfermedad renal grave (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

**Hipercalemia:** Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso de **ENTRESTO®** puede asociarse con un mayor riesgo de hipercalemia. En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de hipercalemia clínicamente significativa era baja y determinó la interrupción del tratamiento en el 0.26% de los pacientes que recibían **ENTRESTO®** y el 0.35% de los tratados con enalapril. Los fármacos que elevan las concentraciones de potasio (como los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio) deberán utilizarse con precaución cuando se administren junto con **ENTRESTO®**. Si se presenta hipercalemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio especialmente en los pacientes en los que se den factores de riesgo tales como enfermedad renal severa, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo o una dieta rica en potasio (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

**Angioedema:** Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con **ENTRESTO®**. Si aparece angioedema, se suspenderá de inmediato la administración de **ENTRESTO®** y se instaurará el tratamiento adecuado y la vigilancia necesaria hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar **ENTRESTO®**. En los casos en que el angioedema se confirmó y solamente afectó al rostro y los labios, el trastorno se resolvió en general sin tratamiento, así mismo, los antihistamínicos resultaron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema que se asocia con un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias, es indispensable administrar sin demora el tratamiento adecuado (por ejemplo, una solución de epinefrina al 1:1000 por vía subcutánea [entre 0.3 mL y 0.5 mL]), adoptar las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o ambas cosas.

**ENTRESTO®** no se ha estudiado a pacientes con antecedentes de angioedema y dado que estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de angioedema, se recomienda proceder con precaución cuando se les administre **ENTRESTO®**. No debe utilizarse **ENTRESTO®** en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA (ver CONTRAINDICACIONES).

Los pacientes de raza negra pueden tener mayor propensión a desarrollar angioedema.

**Pacientes con estenosis de la arteria renal:** Al igual que otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, **ENTRESTO®** puede elevar las concentraciones de urea y creatinina séricas en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se debe proceder con cautela en los pacientes con estenosis de la arteria renal; en estos casos se recomienda vigilar la función renal.

## VII. RESTRICCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

**Mujeres en edad fértil (y medidas anticonceptivas, si procede):** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de **ENTRESTO®**.

**Embarazo:** Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar **ENTRESTO®** durante el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES). **ENTRESTO®** actúa antagonizando las acciones de la angiotensina II, por lo que no se puede descartar que entrañe riesgos para el feto. Se han comunicado casos de lesiones del feto en desarrollo (como aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato) en embarazadas que habían tomado valsartán. Si se detecta un embarazo durante la terapia, debe suspenderse cuanto antes el tratamiento con **ENTRESTO®**.

**Lactancia:** No se sabe si **ENTRESTO®** se excreta en la leche materna humana. Sus componentes, el sacubitrilo y el valsartán, se excretan en la leche de ratas lactantes (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). Dado que puede haber riesgo de reacciones adversas en el lactante, no se recomienda que la madre reciba **ENTRESTO®** durante la lactancia. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir **ENTRESTO®** durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.

**Fertilidad:** No hay datos relativos a los efectos de **ENTRESTO®** sobre la fertilidad humana. En los estudios en los que se administró **ENTRESTO®** a ratas de ambos sexos no se observaron alteraciones de la fertilidad (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

## VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad de **ENTRESTO®** en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en el estudio fundamental (pivotal) de fase III PARADIGM-HF, en el que se compararon pacientes que recibieron dos veces al día 200 mg de **ENTRESTO®** ( $n=4203$ ) o 10 mg de enalapril ( $n=4229$ ).

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de **ENTRESTO®** recibieron el tratamiento durante un máximo de 4.3 años, con una duración mediana de la exposición de 24 meses; en 3271 pacientes el tratamiento duró más de un año.

En el estudio PARADIGM-HF, 450 (10.71%) de los pacientes tratados con **ENTRESTO®** y 516 (12.20%) de los tratados con enalapril tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a un evento adverso (EA) durante el periodo de doble ciego. Los acontecimientos que con mayor frecuencia obligaron a ajustar la dosis o a interrumpir el tratamiento fueron la hipotensión arterial, la hipercalemia y la disfunción renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la incidencia general de reacciones adversas (RA) era comparable con **ENTRESTO®** y con enalapril. La distribución de las RA concuerda con la farmacología de **ENTRESTO®** y las afecciones de fondo de los pacientes.

La frecuencia general de las reacciones adversas no guardaba relación con el sexo, la edad ni la raza.

Las reacciones adversas se agrupan por clase de órgano, aparato o sistema, y dentro de cada clase se enumeran en orden de frecuencia decreciente según la convención siguiente: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las notificaciones aisladas. En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden de gravedad decreciente.

**Tabla 1 Reacciones adversas en el estudio PARADIGM-HF; población de análisis de la seguridad**

Reacciones adversas	ENTRESTO® 200 mg dos veces al día (%)*	ENALAPRIL 10 mg dos veces al día (%)*	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>			
Hipercalemia	11.61	14.00	Muy frecuente
Hipocalcemia	3.31	2.53	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareo	6.33	4.87	Frecuente
Mareo postural	0.57	0.28	Infrecuente
Cefalea	2.45	2.51	Frecuente
<b>Trastornos del oído y el laberinto</b>			
Vértigo	1.45	1.40	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipotensión arterial	17.61	11.97	Muy frecuente
Síncope	2.24	2.70	Frecuente
Hipotensión ortostática	1.52	0.80	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos	8.78	12.60	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	4.62	4.47	Frecuente
Náuseas	2.09	2.36	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Angioedema	0.45	0.24	Infrecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Disfunción renal	10.14	11.52	Muy frecuente
Insuficiencia renal (insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda)	4.76	5.30	Frecuente
<b>Trastornos generales</b>			
Fatiga	2.97	3.05	Frecuente
Astenia	2.09	1.84	Frecuente

\* Población de análisis de la seguridad

## IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Interacciones previstas que determinan una contraindicación

**IECA:** Está contraindicado la administración conjunta de **ENTRESTO®** y un IECA porque la concomitancia de la inhibición de la neprilisina (NEP) y la acción del IECA puede elevar el riesgo de angioedema. No se debe iniciar el tratamiento con **ENTRESTO®** hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Y tampoco se debe empezar un

tratamiento con un IECA hasta que hayan pasado 36 horas desde la última dosis de **ENTRESTO®** (ver CONTRAINDICACIONES y DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

**Aliskireno:** Está contraindicada la administración de **ENTRESTO®** junto con aliskireno en pacientes con diabetes tipo 2 (ver CONTRAINDICACIONES).

### **Reacciones previstas por las que no se recomienda la coadministración**

Dado que **ENTRESTO®** actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe combinarse con un ARA (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Se debe evitar el uso concomitante de **ENTRESTO** con aliskireno en pacientes con disfunción renal (TFGe < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ver PRECAUCIONES GENERALES).

### **Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta**

**Estatinas:** Datos obtenidos *in vitro* indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, **ENTRESTO®** puede aumentar la exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas. La coadministración de **ENTRESTO®** llega a duplicar la C<sub>máx</sub> de la atorvastatina y sus metabolitos, y el ABC es hasta 1.3 veces mayor. Se debe, pues, proceder con cautela cuando se administren **ENTRESTO®** y una estatina.

**Sildenafililo:** En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafililo al tratamiento con **ENTRESTO®** se asoció con reducción de la tensión arterial mayor que la observada con **ENTRESTO®** solo. Por consiguiente, se debe proceder con precaución cuando se empiece a administrar sildenafililo u otro inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) a pacientes en tratamiento con **ENTRESTO®**.

### **Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta**

**Potasio:** La administración junto con diuréticos ahorradores de potasio (ej.: triamtereno, amilorida), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio o sustitutos de la sal común (de mesa) que contengan potasio puede aumentar las concentraciones de potasio y creatinina séricas. Si se administra **ENTRESTO®** con estos fármacos se recomienda vigilar la concentración sérica de potasio (ver PRECAUCIONES GENERALES).

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINE),** incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2): En los pacientes ancianos, los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) y los pacientes cuya función renal esté afectada, la administración de **ENTRESTO®** y un AINE puede elevar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por ello se recomienda vigilar dicha función cuando se inicie o modifique el tratamiento en pacientes que estén recibiendo al mismo tiempo **ENTRESTO®** y un AINE.

**Litio:** No se ha investigado la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas entre **ENTRESTO®** y el litio. Se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y manifestaciones de toxicidad durante la administración de litio y un IECA o un ARA. Por consiguiente, se recomienda vigilar estrechamente las concentraciones séricas de litio durante el tratamiento conjunto con este y **ENTRESTO®**. Si también se está administrando un diurético, puede haber aún mayor riesgo de toxicidad del litio.

**Transportadores:** El metabolito farmacológicamente activo del sacubitrilo (LBQ657) y valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3 y OAT3; el valsartán es también sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2). Por consiguiente, la coadministración de **ENTRESTO®** y un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ej.: rifampicina, ciclosporina) o MRP2 (ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica a LBQ657 o a valsartán, respectivamente. Se debe proceder con el cuidado adecuado cuando se comience o finalice un tratamiento concomitante con alguno de estos fármacos.

### **Interacciones no significativas**

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

*Interacciones con el CYP450:* Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que el riesgo de interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450 es bajo porque las isoformas de este citocromo desempeñan un papel limitado en el metabolismo de **ENTRESTO®**. **ENTRESTO®** no induce ni inhibe las isoformas de CYP450.

### **Interacciones con alimentos**

La administración de **ENTRESTO®** con alimentos no tiene relevancia clínica significativa en la exposición sistémica al sacubitrilo, al LBQ657, o al valsartán (Ver FARMACOCINÉTICA en la subsección “Absorción”).

## **X. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

Los estudios toxicológicos preclínicos llevados a cabo con **ENTRESTO®** comprendieron la evaluación de la seguridad farmacológica, la toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogénesis y la toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **ENTRESTO®** no tuvo efectos adversos sobre los sistemas de órganos vitales. La mayoría de los hallazgos observados en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas fueron reversibles y atribuibles a la farmacología del bloqueo del receptor AT<sub>1</sub>.

**Carcinogénesis, mutagénesis y genotoxicidad:** En los estudios de carcinogénesis llevados a cabo en ratones y ratas que recibieron sacubitrilo y valsartán no se hallaron indicios de que **ENTRESTO®** tuviera potencial carcinógeno alguno. Las dosis de sacubitrilo estudiadas (dosis altas de 1200 y 400 mg/kg/día en ratones y ratas, respectivamente) eran unas 29 y 19 veces más altas, respectivamente, que la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) si se calculan en mg/m<sup>2</sup>. Las dosis de valsartán estudiadas (dosis altas de 160 y 200 mg/kg/día en ratones y ratas, respectivamente) eran unas 4 y 10 veces más altas, respectivamente, que la DMRH si se calculan en mg/m<sup>2</sup>. Los estudios de mutagénesis y clastogenia llevados a cabo con **ENTRESTO®**, sacubitrilo y valsartán no pusieron de manifiesto efectos ni a escala génica ni cromosómica.

**Fertilidad, función reproductora y desarrollo:** **ENTRESTO®** no mostró efectos sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo embrionario temprano de ratas que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg/día ( $\leq 1.0$  veces y  $\leq 0.18$  veces la DMRH según el ABC del valsartán y LBQ657, respectivamente).

El tratamiento con **ENTRESTO®** durante la organogénesis produjo un aumento de la letalidad embriofetal en ratas que recibieron dosis  $\geq 100$  mg/kg/día [ $\leq 0.72$  veces la DMRH según el ABC] y en conejos que recibieron dosis  $\geq 10$  mg/kg/día [2 veces y 0.03 veces la DMRH según el ABC del valsartán y el LBQ657, respectivamente]. **ENTRESTO®** se considera teratógeno porque se observó una baja incidencia de hidrocefalia fetal, asociada con dosis tóxicas para la madre, en conejos que recibieron dosis  $\geq 10$  mg/kg/día. Los efectos adversos de **ENTRESTO®** sobre el embrión y el feto se atribuyen a su actividad antagonista del receptor de la angiotensina (ver RESTRICCIONES DE USO EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

Los estudios de desarrollo prenatal y posnatal llevados a cabo en ratas que recibieron sacubitrilo en dosis de hasta 750 mg/kg/día [2.2 veces la DMRH según el ABC] y valsartán en dosis de hasta 600 mg/kg/día [0.86 veces la DMRH según el ABC] indican que el tratamiento con **ENTRESTO®** durante la organogénesis, la gestación y la lactancia puede afectar al desarrollo y la supervivencia de las crías.

**Otros resultados preclínicos:** Se evaluaron los efectos de **ENTRESTO®** sobre las concentraciones de amiloide  $\beta$  en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el tejido cerebral de macacos de Java jóvenes (2-4 años) que recibieron el medicamento en dosis de 50 mg/kg/día durante 2 semanas. En este estudio se observó que **ENTRESTO®** ejerció un efecto farmacodinámico sobre la depuración del A $\beta$  del LCR de tal modo que las concentraciones de A $\beta$  (1-40), (1-42) y (1-38) en el LCR aumentaban; no se produjo un aumento correspondiente en las concentraciones cerebrales de A $\beta$ . En un estudio de dos semanas de duración en voluntarios sanos no se observaron aumentos de las concentraciones de A $\beta$  (1-40) y (1-42) en el LCR (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Además, en un estudio toxicológico llevado a cabo en macacos de Java que recibieron **ENTRESTO®** en dosis de 300 mg/kg/día durante 39 semanas no se produjo acumulación cerebral de amiloide  $\beta$ .

## **XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

### **DOSIS**

La dosis prevista de **ENTRESTO®** es de 200 mg dos veces al día.

La dosis inicial recomendada de **ENTRESTO®** es de 100 mg dos veces al día. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes que no estén tomando un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ni un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA), y debe considerarse en el caso de los pacientes que hayan tomado anteriormente dosis bajas de estos fármacos.

Se duplicará la dosis de **ENTRESTO®** cada 2-4 semanas hasta alcanzar la dosis prevista de 200 mg dos veces al día, según la tolerabilidad del paciente.

La administración de **ENTRESTO®** con un IECA puede entrañar riesgo de angioedema, por lo que no se debe empezar a utilizar **ENTRESTO®** hasta 36 horas después de haber interrumpido el tratamiento con el IECA (ver CONTRAINDICACIONES).

Dado que **ENTRESTO®** actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe co-administrarse con un ARA (ver PRECAUCIONES GENERALES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hipercalemia, disfunción renal), se debe estudiar la posibilidad de ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes o de reducir transitoriamente la dosis de **ENTRESTO®**.

No deben usarse dosis de **ENTRESTO®** superiores a 400 mg/día.

### **Poblaciones especiales**

**Enfermedad renal:** No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con enfermedad renal leve (TFGe = 60-90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o moderada (TFGe = 30-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Se dispone de escasa información en pacientes con enfermedad renal severa grave (TFGe < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), por lo que se recomienda proceder con precaución al utilizar **ENTRESTO®** en esta población (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

**Insuficiencia hepática:** No es preciso ajustar la dosis de **ENTRESTO®** cuando se administre a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de la clasificación de Child-Pugh).

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la clasificación de Child-Pugh), por lo que no se recomienda utilizar **ENTRESTO®** en esta población (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

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

**Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):** No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

### **Modo de administración**

Para administración oral. **ENTRESTO®** puede administrarse con o sin alimentos (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

## **XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Se dispone de pocos datos relativos a la sobredosis de **ENTRESTO®** en el ser humano. Se ha estudiado la administración de una dosis única de 1200 mg de **ENTRESTO®** y de dosis repetidas de 900 mg (durante 14 días) a voluntarios sanos, que las toleraron bien.

Dado el efecto hipotensor de **ENTRESTO®**, el síntoma más probable de la sobredosis es la hipotensión arterial. Se debe administrar tratamiento sintomático.

Es improbable que **ENTRESTO®** se elimine mediante hemodiálisis, ya que muestra un alto grado de unión a proteínas.

**XIII. PRESENTACIONES**

Caja con 30 comprimidos de 50 mg.

Caja con 30 ó 60 comprimidos de 100 mg.

Caja con 60 comprimidos de 200 mg.

**XIV. LEYENDAS DE PROTECCION**

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, ni lactancia.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

**XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.**

Propiedad de:

**NOVARTIS PHARMA AG.**

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Deleg. Coyoacán, D.F., México.

**XVI.- NÚMERO DE REGISTRO**

Reg. No. 521M2015 SSA IV

CDS: 04.Dic.2014

TN.: NA

®Marca registrada

NPI: Oct.2015