

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**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. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**FARMACOCINÉTICA.****Absorción**

Tras la administración oral, **ENTRESTO®** se disocia en sacubitrilo, que es metabolizado a LBQ657 y valsartán, los cuales alcanzan concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 0.5 horas, 3 horas y 1.5 horas, respectivamente. Se estima que la biodisponibilidad absoluta por vía oral es mayor o igual al 60% en el caso del sacubitrilo y del 23% en el caso del valsartán.

Con la administración de **ENTRESTO®** dos veces al día se alcanzan concentraciones estables de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán al cabo de 3 días. Al tener concentraciones estables no se observa acumulación significativa de sacubitrilo o valsartán, mientras que la concentración de LBQ657 se acumula por 1.6. La administración de **ENTRESTO®** con alimentos no tiene efectos clínicamente significativos sobre la exposición sistémica al sacubitrilo, LBQ657 y valsartán. Aunque la exposición a valsartán disminuye cuando se administra **ENTRESTO®** con alimentos, el descenso no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico. Por consiguiente, se puede administrar **ENTRESTO®** con o sin alimentos.

Distribución

ENTRESTO® muestra un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (94-97%). Según la comparación entre las concentraciones plasmáticas y las del LCR, LBQ657 atraviesa la barrera hematoencefálica en grado limitado (0.28%). **ENTRESTO®** tiene un volumen de distribución aparente comprendido entre 107.8 y 157.4 litros.

Biotransformación/metabolismo

Por la acción de esterasas, el sacubitrilo se biotransforma rápidamente en LBQ657, que no se metaboliza en grado significativo. Valsartán se metaboliza en grado mínimo, ya que apenas el 20% de la dosis, aproximadamente, se recupera en forma de metabolitos. Se ha identificado un hidroximetabolito en el plasma en concentraciones bajas (<10%). Dado que las isoformas de CYP450 desempeñan un papel mínimo en el metabolismo del sacubitrilo y el valsartán, no se prevé que la coadministración con fármacos que afecten a dichas isoformas repercuta en la farmacocinética.

Eliminación

Tras la administración oral, entre el 52% y el 68% del sacubitrilo (principalmente en forma de LBQ657) y aproximadamente el 13% del valsartán y sus metabolitos se excretan en la orina; entre el 37% y el 48% del sacubitrilo (principalmente en forma de LBQ657) y el 86% del valsartán y sus metabolitos se excretan en las heces.

El sacubitrilo, el LBQ657 y el valsartán se eliminan del plasma con una vida media de eliminación ($T_{1/2}$) media que ronda las 1.43 horas, 11.48 horas y 9.90 horas, respectivamente.

Linealidad o no linealidad

La farmacocinética del sacubitrilo, el LBQ657 y el valsartán es lineal en el intervalo posológico estudiado (50-400 mg de **ENTRESTO®**).

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos (mayores de 65 años)

En los sujetos de edad avanzada, la exposición a LBQ657 y a valsartán aumenta un 42% y un 30%, respectivamente, en comparación con los sujetos más jóvenes. Sin embargo, este aumento no se acompaña de efectos clínicamente significativos, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha estudiado **ENTRESTO®** en pacientes pediátricos.

Enfermedad renal

Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica a LBQ657, pero no a valsartán. En pacientes con enfermedad renal entre leve y moderada ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), el ABC de LBQ657 era hasta 2 veces mayor. En los pacientes con enfermedad renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), el ABC de LBQ657 fue 2.7 veces mayor. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con enfermedad renal leve o moderada. Los datos en pacientes con enfermedad renal grave son limitados; se recomienda proceder con precaución cuando se administre **ENTRESTO®** a esta población. No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis, pero dado que LBQ657 y valsartán circulan muy unidos a proteínas plasmáticas, es improbable que se eliminen eficazmente mediante diálisis.

Insuficiencia hepática

En comparación con los sujetos sanos, en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la exposición al sacubitrilo fue 1.5 y 3.4 veces mayor, la exposición a LBQ657 fue 1.5 y 1.9 veces mayor, y la exposición a valsartán fue 1.2 y 2.1 veces mayor, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis cuando se administre **ENTRESTO®** a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grados A y B de la clasificación de Child-Pugh), incluidos los trastornos biliares obstructivos. No se ha estudiado la administración de **ENTRESTO®** a pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Grupos étnicos

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

Influencia del género

La farmacocinética de **ENTRESTO®** (sacubitrilo, LBQ657 y valsartán) es similar en uno y otro género.

FARMACODINAMIA.

Grupo Farmacoterapéutico, Código ATC

No asignado aún.

Mecanismo de acción

ENTRESTO® presenta el mecanismo de acción novedoso de un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA) al inhibir la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) por medio de LBQ657, que es el metabolito activo del profármaco sacubitrilo y antagonizar simultáneamente el receptor de la angiotensina II de tipo 1 (AT₁) por medio de valsartán. Los efectos renales y beneficios cardiovasculares complementarios de **ENTRESTO®** en pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen al aumento de las concentraciones de los péptidos que son degradados por la neprilisina, como los péptidos natriuréticos [PN]), resultado de la acción del LBQ657 y a la inhibición simultánea de los efectos nocivos de la angiotensina II por parte del valsartán. Los PN ejercen sus efectos mediante la activación de los receptores presentes en las membranas celulares que están acoplados a una guanilil-ciclasa, dando por resultado un aumento de las concentraciones del segundo mensajero, el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), lo cual promueve la vasodilatación, la natriuresis y la diuresis, el aumento de la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal, la inhibición de la liberación de renina y aldosterona, la reducción de la actividad simpática, así como efectos antihipertróficos y antifibróticos. La activación sostenida del sistema renina-angiotensina-aldosterona causa vasoconstricción, retención renal de sodio y de líquidos, activación del desarrollo y la proliferación celular y, como consecuencia de ello, un remodelado cardiovascular inadaptado. Valsartán inhibe los efectos perjudiciales de la angiotensina II sobre los sistemas cardiovascular y renal porque antagoniza selectivamente el receptor AT₁, además de inhibir la liberación de aldosterona dependiente de la angiotensina II.

Propiedades Farmacodinámicas

Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de **ENTRESTO®** tras la administración de dosis únicas y repetidas a sujetos sanos y a pacientes con insuficiencia cardíaca, y son congruentes con una inhibición de la neprilisina y del SRAA ejercidos simultáneamente. En un estudio controlado, de 7 días de duración con valsartán y llevado a cabo en pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo reducida (FEVI-r), la administración de **ENTRESTO®** aumentó de forma significativa y no sostenida la natriuresis, elevó la concentración de cGMP en la orina y redujo las concentraciones plasmáticas del fragmento de la región media del propéptido natriurético auricular (MR-proANP) y el fragmento aminoterminal del propéptido natriurético auricular de tipo B (NT-proBNP) en comparación con valsartán. En un estudio de 21 días de duración llevado a cabo en pacientes con FEVI-r, **ENTRESTO®** elevó significativamente las concentraciones urinarias de péptido natriurético auricular (PNA) y cGMP y las concentraciones plasmáticas de cGMP, y redujo las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, aldosterona y endotelina 1 en comparación con las basales. Asimismo, **ENTRESTO®** bloqueó el receptor AT₁, como se puso de manifiesto por el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina. En el estudio PARADIGM-HF, **ENTRESTO®** redujo la concentración plasmática de NT-proBNP y elevó la concentración plasmática del péptido natriurético cerebral (BNP por sus siglas en inglés "*Brain Natriuretic Peptide*") y la urinaria de cGMP en comparación con el enalapril. El BNP es un sustrato de la neprilisina, pero el NT-proBNP no lo es. Por consiguiente, el NT-proBNP (a diferencia del BNP) es un biomarcador adecuado para el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con **ENTRESTO®**.

En un minucioso estudio clínico del intervalo QTc llevado a cabo en varones sanos, dosis únicas de 400 mg y 1200 mg de **ENTRESTO®** no ejercieron efectos sobre la repolarización cardíaca.

La neprilisina es una de las muchas enzimas que intervienen en la depuración del amiloide β (A β) del cerebro y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración a sujetos sanos de 400 mg de **ENTRESTO®** una vez al día durante dos semanas se asoció con un aumento de la concentración de A β (1-38) en el LCR en comparación con el placebo; no se observaron variaciones de las concentraciones de A β (1-40) y A β (1-42) en el LCR. Se desconoce la trascendencia clínica de este hallazgo (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, TERATOGENESIS, MUTAGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

VI. 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).

VII. 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, hipoadosteronismo 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.

VIII. 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).

IX. 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
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hipercalemia	11.61	14.00	Muy frecuente
Hipocalemia	3.31	2.53	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	6.33	4.87	Frecuente
Mareo postural	0.57	0.28	Infrecuente
Cefalea	2.45	2.51	Frecuente
Trastornos del oído y el laberinto			
Vértigo	1.45	1.40	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión arterial	17.61	11.97	Muy frecuente

Reacciones adversas	ENTRESTO® 200 mg dos veces al día (%)*	ENALAPRIL 10 mg dos veces al día (%)*	Categoría de frecuencia
Síncope	2.24	2.70	Frecuente
Hipotensión ortostática	1.52	0.80	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	8.78	12.60	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	4.62	4.47	Frecuente
Náuseas	2.09	2.36	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Angioedema	0.45	0.24	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disfunción renal	10.14	11.52	Muy frecuente
Insuficiencia renal (insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda)	4.76	5.30	Frecuente
Trastornos generales			
Fatiga	2.97	3.05	Frecuente
Astenia	2.09	1.84	Frecuente

* Población de análisis de la seguridad

X. 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 m²) (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_{máx} 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.

Sildenafil: En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafil 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 sildenafil 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”).

XI. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Hipocalcemia/Hipercalcemia

Dentro de los estudios clínicos se reportaron las reacciones adversas Hipocalcemia (frecuente) e Hipercalcemia (muy frecuente), por lo que se debe monitorear adecuadamente la concentración sérica de calcio durante el tratamiento con **ENTRESTO®**.

Hemoglobina y Hematocrito

Se observaron disminuciones de la hemoglobina/hematocrito menores al 20% en aproximadamente el 5%, tanto en el grupo tratado con **ENTRESTO®** como en el grupo tratado con enalapril, en el periodo a doble ciego del estudio PARADIGM-HF.

Creatinina Sérica

Dentro del estudio clínico, se observaron incrementos de creatinina sérica mayores del 50% en el 1.4% de los pacientes en el grupo tratado con enalapril y en el 2.2% del grupo de pacientes tratados con **ENTRESTO®**. Durante el periodo a doble ciego, aproximadamente el 16% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento con **ENTRESTO®** y enalapril tuvo aumentos en la creatinina sérica mayores al 50%.

Potasio Sérico

Dentro del estudio clínico, se observaron concentraciones de potasio mayores a 5.5 mEq/L en aproximadamente el 4% de los pacientes, tanto en el grupo tratado con enalapril como en el grupo tratado con **ENTRESTO®**. Durante el periodo a doble ciego, aproximadamente el 16% de los pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaron concentraciones de potasio superiores a 5.5 mEq/L.

XII. 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 AT₁.

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/m². 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/m².

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 (≤ 1.0 veces y ≤ 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 ≥ 100 mg/kg/día [≤ 0.72 veces la DMRH según el ABC] y en conejos que recibieron dosis ≥ 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 ≥ 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 β 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 β del LCR de tal modo que las concentraciones de A β (1-40), (1-42) y (1-38) en el LCR aumentaban; no se produjo un aumento correspondiente en las concentraciones cerebrales de A β . En un estudio de dos semanas de duración en voluntarios sanos

no se observaron aumentos de las concentraciones de A β (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 β .

XIII. 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 m²) o moderada (TFGe = 30-60 mL/min/1.73 m²). Se dispone de escasa información en pacientes con enfermedad renal severa grave (TFGe < 30 mL/min/1.73 m²), 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).

XIV. 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.

XV. PRESENTACIONES

Caja con 30 comprimidos de 50 mg.

Caja con 30 ó 60 comprimidos de 100 mg.

Caja con 60 comprimidos de 200 mg.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25 °C.

Protéjase de la Humedad

Consérvese la caja bien cerrada.

XVII. 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

XVIII. 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.

XIX.- NÚMERO DE REGISTRO Reg. No.

521M2015 SSA IV CDS: 04.Dic.2014

TN.: NA

©Marca registrada

NPI: Nov.2015

P3: MX2102231255 Vigencia: 10/02/2023