

Departamento de Registro Farmacéutico

**ENTRESTO<sup>®</sup>** (sacubitrilo/valsartán)  
50 mg, 100 mg y 200 mg, comprimidos recubiertos

## Folleto de Información al Profesional

### Versión 3.1

#### AVISO

La información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 13 de julio de 2023

N. ° de referencia (SLC): No corresponde

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis  
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ENTRESTO®**  
**Sacubitrilo Valsartán Sódico Hidratado**  
**Comprimidos Recubiertos de 50 mg, 100 mg y 200 mg**

## **1 Marca comercial**

ENTRESTO® 50 mg, comprimidos recubiertos (sacubitrilo/valsartán).

ENTRESTO® 100 mg, comprimidos recubiertos (sacubitrilo/valsartán).

ENTRESTO® 200 mg, comprimidos recubiertos (sacubitrilo/valsartán).

## **2 Descripción y composición**

### **Forma farmacéutica**

Comprimidos recubiertos.

**50 mg:** Comprimidos recubiertos ovaloides, biconvexos, con bordes biselados, de color blanco violáceo, no ranurados y que llevan impresa la marca «NVR» en un lado y la marca «LZ» en el otro.

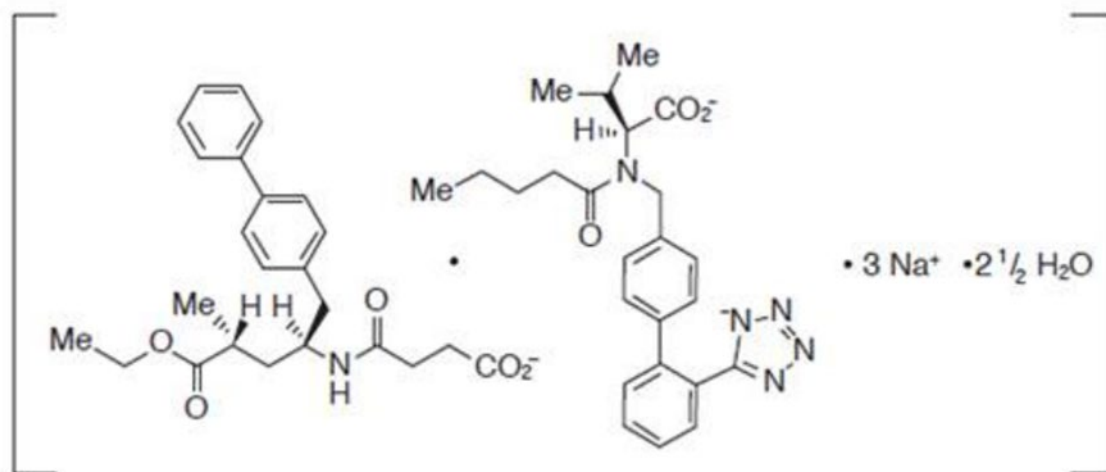
**100 mg:** Comprimidos recubiertos ovaloides, biconvexos, con bordes biselados, de color amarillo pálido, no ranurados y que llevan impresa la marca «NVR» en un lado y la marca «L1» en el otro.

**200 mg:** Comprimidos recubiertos ovaloides, biconvexos, con bordes biselados, de color rosado claro, no ranurados y que llevan impresa la marca «NVR» en un lado y la marca «L11» en el otro.

### **Sustancias activas**

Sacubitrilo Valsartán Sódico Hidratado.

Entresto® contiene un complejo salino integrado por las formas aniónicas del sacubitrilo y el valsartán, por cationes de sodio y por moléculas de agua en proporción molar de 1:1:3:2,5, respectivamente. La fórmula empírica del complejo (hemipentahidrato) es  $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2,5 H_2O$ . La masa molecular es 957,99 y la fórmula estructural esquemática es:



Tras la administración oral, el complejo se disocia en sacubitrilo –que es metabolizado a sacubitrilat– y valsartán.

### **Dosis total**

Los comprimidos recubiertos de Entresto contienen 50 mg (sacubitrilo/valsartán)\*.

Los comprimidos recubiertos de Entresto contienen 100 mg (sacubitrilo/valsartán)\*.

Los comprimidos recubiertos de Entresto contienen 200 mg (sacubitrilo/valsartán)\*.

### **Excipientes**

Celulosa microcristalina, hiprolosa, crospovidona, estearato de magnesio, talco y dióxido de silicio coloidal.

#### **Excipientes del recubrimiento:**

Hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 4000, talco, óxido de hierro rojo (E172).

Además, en los comprimidos de 50 y 200 mg: óxido de hierro negro (E172). En los comprimidos de 100 mg: óxido de hierro amarillo (E172).

## **3 Indicaciones**

Entresto está indicado para reducir el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica. Los beneficios son más evidentes en los pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al valor normal. El criterio clínico debe guiar la decisión sobre a quién tratar, ya que la FEVI es una medida que varía.

Entresto se administra en lugar de un inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA).

## 4 Posología y administración

### Posología

#### Consideraciones generales

La coadministración con un IECA puede entrañar riesgo de angioedema, por lo que no se debe empezar a utilizar Entresto hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el IECA (véase el apartado 5 Contraindicaciones).

Dado que Entresto actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 8 Interacciones).

Si los pacientes presentan problemas de intolerancia (hipotensión arterial sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal), se debe estudiar la posibilidad de ajustar la dosis de la medicación o de reducir transitoriamente la dosis de Entresto.

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 IECA ni un ARA, y debe considerarse en el caso de los pacientes que hayan tomado anteriormente dosis bajas de estos fármacos (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

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

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción renal severa (FGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se recomienda proceder con precaución al utilizar Entresto en esta población, ya que la información disponible es escasa (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve (FGe = 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o moderada (FGe = 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

##### Disfunción hepática

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

No es preciso ajustar la dosis de Entresto cuando se administre a pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh).

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda el uso de Entresto en esta población (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Entresto en pacientes menores de 18 años.

### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

### **Modo de administración**

Para administración por vía oral.

Entresto puede administrarse con o sin alimentos (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

## **5 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la sustancia activa (sacubitrilo o valsartán) o a cualquiera de los excipientes.
- Coadministración con un IECA (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones, 4 Posología y administración y 8 Interacciones). 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 ARA.
- Angioedema hereditario.
- Coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 8 Interacciones).
- Embarazo (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

## **6 Advertencias y precauciones**

### **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 recibido 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 (véanse los apartados 5 Contraindicaciones, 4 Posología y administración y 8 Interacciones).
- Se debe proceder con cautela cuando se coadministre Entresto con inhibidores directos de la renina, como el aliskireno (véanse los apartados 5 Contraindicaciones y 8 Interacciones). No debe coadministrarse Entresto con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (véase el apartado 5 Contraindicaciones).
- Dado que Entresto actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA (véanse los apartados 4 Posología y administración y 8 Interacciones).

## 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 antihipertensores que se estén coadministrando, 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 (véase el apartado 4 Posología y administración). No suele ser necesario suspender definitivamente el tratamiento. Es más probable que aparezca hipotensión sintomática si el paciente sufre hipovolemia como consecuencia, por ejemplo, de un tratamiento con diuréticos, una dieta hiposódica, diarrea o vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con Entresto deben corregirse la pérdida de sodio, la hipovolemia o ambas.

## Disfunción renal

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el SRAA, el uso de Entresto puede asociarse con una disminución de la función renal. En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de disfunción renal clínicamente significativa era baja y las suspensiones definitivas 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 disfunción renal severa (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica).

## Hiperpotasemia

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el SRAA, el uso de Entresto puede asociarse con un mayor riesgo de hiperpotasemia. En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de hiperpotasemia clínicamente significativa fue baja y determinó la suspensión definitiva 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 la concentración de potasio (como los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio) deberán utilizarse con precaución cuando se coadministren con Entresto. Si aparece una hiperpotasemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la medicación. Se recomienda vigilar la concentración sérica de potasio especialmente en los pacientes en los que se den factores de riesgo tales como disfunción renal severa, diabetes *mellitus*, hipoaldosteronismo o una dieta rica en potasio (véase el apartado 4 Posología y administración).

## Angioedema

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con Entresto. Si aparece un angioedema, se suspenderá de inmediato la administración de Entresto y se instaurarán 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 casos de angioedema confirmado en los que el edema solamente afectó al rostro y los labios, el trastorno se resolvió en general sin tratamiento, si bien 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 [adrenalina] al 1:1000 por vía subcutánea [entre 0,3 y 0,5 ml]), adoptar las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o ambas cosas.

No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de angioedema. 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, ni en pacientes con angioedema hereditario (véase el apartado 5 Contraindicaciones).

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

### **Pacientes con estenosis de la arteria renal**

Al igual que otros fármacos que actúan sobre el SRAA, Entresto puede elevar las concentraciones de urea en la sangre y de creatinina sérica 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.

## **7 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil toxicológico

Se trataron con Entresto 6622 pacientes con insuficiencia cardíaca en los ensayos clínicos PARADIGM-HF (frente a enalapril) y PARAGON-HF (frente a valsartán). De ellos, 5085 estuvieron expuestos durante al menos 1 año.

### **PARADIGM-HF**

Se evaluó la seguridad de Entresto en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con FEVI  $\leq 40\%$  (fracción de eyección reducida) en el estudio 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 ensayo PARADIGM-HF, 450 (10,71%) de los pacientes tratados con Entresto y 516 (12,20%) de los tratados con enalapril tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento debido a un evento adverso durante el período de doble enmascaramiento. Los eventos que con mayor frecuencia obligaron a ajustar la dosis o a interrumpir el tratamiento fueron la hipotensión arterial, la hiperpotasemia y la disfunción renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la incidencia general de reacciones adversas con Entresto fue similar a la observada con enalapril. La distribución de las reacciones adversas concuerda con la farmacología de Entresto y las enfermedades subyacentes de los pacientes.

La frecuencia general de las reacciones adversas no guardó relación con el sexo biológico, 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 (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara (de  $\geq 1/10\ 000$  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 7-1 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>			
Hiperpotasemia	11,61	14,00	Muy frecuente
Hipopotasemia	3,31	2,53	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Síncope	2,24	2,70	Frecuente
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
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 y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga (cansancio)	2,97	3,05	Frecuente
Astenia	2,09	1,84	Frecuente

\* Población de análisis de la seguridad.



## PARAGON-HF

Se evaluó la seguridad de Entresto en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI  $\geq 45\%$  (fracción de eyección conservada) en el estudio pivotal de fase III PARAGON-HF, en el que se compararon pacientes que recibieron dos veces al día 200 mg de Entresto ( $n = 2419$ ) o 160 mg de valsartán ( $n = 2402$ ). El perfil toxicológico de Entresto concordó con el observado en los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida.

### Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) de comunicaciones espontáneas y casos publicados

Desde la comercialización de Entresto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

**Tabla 7-3 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) de comunicaciones espontáneas y casos publicados**

<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>
Hipersensibilidad (incluidos erupción, prurito y anafilaxia)

## 8 Interacciones

### Interacciones previstas que determinan una contraindicación

**IECA:** Está contraindicado coadministrar 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 debe iniciarse el tratamiento con Entresto hasta 36 horas después de haber recibido la última dosis del IECA. Tampoco se debe empezar un tratamiento con un IECA hasta que hayan pasado 36 horas desde la última dosis de Entresto (véanse los apartados 5 Contraindicaciones y 4 Posología y administración).

**Aliskireno:** Está contraindicada la coadministración de Entresto y aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (véase el apartado 5 Contraindicaciones).

### Interacciones previstas que desaconsejan la coadministración

Dado que Entresto actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Se debe evitar la coadministración con aliskireno en pacientes con disfunción renal (FGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

### 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  $C_{m\acute{a}x}$  de la atorvastatina y sus metabolitos, y el AUC es hasta 1,3 veces mayor.

Se debe proceder con cautela cuando se coadministren Entresto y una estatina. No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente significativa cuando se coadministró la simvastatina y Entresto.

**Sildenafil:** En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafil al tratamiento con Entresto, en el estado de equilibrio, se asoció con una 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:** El uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio (ej.: triamtereno, amilorida), antagonistas de los mineralocorticoides (ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio puede aumentar las concentraciones séricas de potasio y de creatinina. Si se coadministra Entresto con estos fármacos, se recomienda vigilar la concentración sérica de potasio (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINE),** incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2): En los ancianos, los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) y los pacientes cuya función renal esté afectada, la coadministración 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 la concentración sérica de litio y manifestaciones de toxicidad durante la coadministración de litio y un IECA o un ARA. Por consiguiente, se recomienda vigilar estrechamente la concentración sérica 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:** Tanto el metabolito activo del sacubitrilo (sacubitrilato) como el valsartán son sustratos de los transportadores OATP1B1, OATP1B3 y OAT3; el valsartán también es sustrato de la proteína 2 de multiresistencia farmacológica (MRP2). Por consiguiente, la coadministración de Entresto con inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ej.: rifampicina, ciclosporina) o MRP2 (ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al sacubitrilato o al valsartán, respectivamente. Se debe proceder con el cuidado adecuado cuando se comience o finalice un tratamiento concomitante con alguno de estos fármacos.

### **Ausencia de interacciones significativas**

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas durante la coadministración de Entresto y furosemida, digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, amlodipino, metformina, omeprazol, carvedilol, nitroglicerina por vía intravenosa o una combinación de

levonorgestrel y etinilestradiol. No se prevé ninguna interacción con el atenolol, la indometacina, la glibenclamida ni la 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 del CYP450.

## **9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **9.1 Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar Entresto durante el embarazo (véase el apartado 5 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 neonatal) en embarazadas que habían tomado valsartán. Se indicará a las pacientes que, si se quedan embarazadas, deben suspender de inmediato la toma de Entresto e informar a su médico.

#### **Datos en animales**

El tratamiento con Entresto durante la organogénesis produjo un aumento de letalidad embriofetal en ratas tratadas con dosis  $\geq 100$  mg/kg/d ( $\leq 0,72$  veces la dosis humana máxima recomendada [DHMR] basada en el AUC) y en los conejos que recibieron dosis  $\geq 10$  mg/kg/d (el doble y 0,03 veces la DHMR basada en el AUC del valsartán y el sacubitrilato, 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/d [89]. Los efectos adversos de Entresto sobre el embrión y el feto se atribuyen a su actividad antagonista del receptor de la angiotensina.

Los estudios de desarrollo pre y posnatal en ratas que recibieron sacubitrilo en dosis de hasta 750 mg/kg/d (2,2 veces la DHMR basada en el AUC) y valsartán en dosis de hasta 600 mg/kg/d (0,86 veces la DHMR basada en el AUC) indican que el tratamiento con Entresto durante la organogénesis, la gestación y la lactancia puede afectar al desarrollo y la supervivencia de las crías.

### **9.2 Lactancia**

#### **Resumen de los riesgos**

No se sabe si los componentes de Entresto pasan a la leche materna humana. Sus sustancias activas, el sacubitrilo y el valsartán, pasaron a la leche de ratas lactantes. 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.

### 9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Se debe informar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas de las consecuencias de la exposición a Entresto durante el embarazo y de la necesidad de que utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de Entresto.

#### Infertilidad

No hay datos relativos a los efectos de Entresto sobre la fecundidad humana. Entresto no afectó la fecundidad ni el desarrollo embrionario temprano de las ratas que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg/d ( $\leq 1,0$  y  $\leq 0,18$  veces la DHMR basada en el AUC del valsartán y el sacubitrilato, respectivamente).

### 10 Sobredosis

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 de Entresto (durante 14 días) a voluntarios adultos sanos y las dosis fueron bien toleradas.

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.

### 11 Farmacología clínica

#### Grupo farmacoterapéutico, ATC

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antagonistas del receptor de la angiotensina II, otras combinaciones. Código ATC: C09DX04.

#### Modo de acción

Entresto presenta el modo 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 del sacubitrilato, que es el metabolito activo del profármaco sacubitrilo, y antagonizar simultáneamente el receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT<sub>1</sub>) por medio del 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 degradados por la neprilisina (como los péptidos natriuréticos [PN]), fruto de la acción del sacubitrilato y de 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 la concentración 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 SRAA causa vasoconstricción, retención renal de sodio y de líquidos, activación del desarrollo y la proliferación de células y, como consecuencia de ello, un remodelado cardiovascular inadaptado. El valsartán inhibe los efectos perjudiciales de la angiotensina II sobre los sistemas cardiovascular y renal porque antagoniza selectivamente el receptor de la AT<sub>1</sub>, además de inhibir la liberación de aldosterona dependiente de la angiotensina II.

## Farmacodinámica

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 ejercida simultáneamente. En un estudio comparativo con valsartán de 7 días de duración llevado a cabo en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, 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 de MR-proANP (región media del péptido natriurético auricular) y NT-proBNP en comparación con el valsartán. En un estudio de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida de 21 días de duración, Entresto elevó significativamente las concentraciones urinarias de PNA (péptido natriurético auricular) y cGMP y la concentración plasmática de cGMP, y redujo las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, aldosterona y endotelina 1 en comparación con los valores iniciales. Asimismo, Entresto bloqueó el receptor de la AT<sub>1</sub>, como se puso de manifiesto por el aumento de la actividad de la renina plasmática y la concentración plasmática de renina. En el estudio PARADIGM-HF, Entresto redujo la concentración plasmática de NT-proBNP y elevó la concentración plasmática de BNP y la urinaria de cGMP en comparación con el enalapril. En el estudio PARAGON-HF, Entresto redujo la NT-proBNP, la troponina y el sST2 (supresor de tumorigenicidad 2 soluble) y aumentó el cGMP en orina en comparación con el valsartán. El BNP es sustrato de la neprilisina, pero no la NT-proBNP. Por consiguiente, la NT-proBNP (y no el BNP) es un biomarcador adecuado para el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Entresto.

En un completo estudio clínico del intervalo QTc llevado a cabo en varones sanos, dosis únicas de 400 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  $\beta$  (A $\beta$ ) 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 $\beta$  1-38 en el LCR en comparación con el placebo; no se observaron variaciones de las concentraciones de A $\beta$  1-40 y A $\beta$  1-42 en el LCR. Se desconoce la trascendencia clínica de este hallazgo (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica).

## Farmacocinética

### Absorción

Tras la administración oral, Entresto se disocia en sacubitrilo, que es metabolizado a sacubitrilato, y valsartán, los cuales alcanzan concentraciones plasmáticas máximas al cabo de

0,5, 2 y 1,5 h, respectivamente. Se estima que la biodisponibilidad absoluta por vía oral es  $\geq 60\%$  en el caso del sacubitrilo y del 23% en el caso del valsartán. El componente valsartán de Entresto presenta una mayor biodisponibilidad que el valsartán contenido en otras formulaciones comerciales en forma de comprimidos.

Tras la administración de Entresto dos veces al día se alcanzan las concentraciones en estado de equilibrio de sacubitrilo, sacubitrilato y valsartán en 3 días. En el estado de equilibrio no se observa una acumulación significativa de sacubitrilo o valsartán, pero la concentración de sacubitrilato se multiplica por 1,6. La administración de Entresto con alimentos carece de efectos clínicamente significativos sobre la exposición sistémica al sacubitrilo, al sacubitrilato o al valsartán. Aunque la exposición al 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 la concentración plasmática y en el líquido cefalorraquídeo, el sacubitrilato apenas atraviesa la barrera hematoencefálica (0,28%). Entresto tiene un volumen de distribución aparente comprendido entre 75 y 103 litros.

### **Biotransformación/metabolismo**

Por la acción de esterasas, el sacubitrilo se biotransforma rápidamente en sacubitrilato, que no se metaboliza en grado significativo. El valsartán se metaboliza escasamente, 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 sacubitrilato) 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 sacubitrilato) y el 86% del valsartán y sus metabolitos se excretan en las heces.

El sacubitrilo, el sacubitrilato y el valsartán se eliminan del plasma con una vida media de eliminación ( $T_{1/2}$ ) media que ronda las 1,43, 11,48 y 9,90 h, respectivamente.

### **Linealidad/no linealidad**

La farmacocinética del sacubitrilo, el sacubitrilato y el valsartán es lineal en el intervalo posológico estudiado (50-400 mg de Entresto).

## **Poblaciones especiales**

### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

No se ha estudiado Entresto en pacientes pediátricos.

### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

En los sujetos de edad avanzada, la exposición al sacubitrilato y al valsartán es un 42% y un 30% mayor, 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.

### **Sexo biológico**

La farmacocinética de Entresto (sacubitrilo, sacubitrilato y valsartán) es similar en uno y otro sexo.

### **Raza o etnia**

La farmacocinética de Entresto (sacubitrilo, sacubitrilato y valsartán) es similar en las distintas razas y grupos étnicos (blanca, negra, asiática, japonesa, etc.).

### **Disfunción renal**

Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al sacubitrilato, pero no al valsartán. En pacientes adultos con disfunción renal leve ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{FGe} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) o moderada ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), el AUC del sacubitrilato era hasta 2 veces mayor. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes adultos con disfunción renal severa ( $\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), el AUC del sacubitrilato era 2,7 veces mayor. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción renal severa. Se recomienda proceder con precaución cuando se administre Entresto a esta población, porque la información al respecto es escasa.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis, pero dado que el sacubitrilato y el valsartán circulan muy unidos a proteínas plasmáticas, es improbable que se eliminen eficazmente mediante diálisis.

### **Disfunción hepática**

En comparación con los sujetos sanos, en los pacientes adultos con disfunción hepática leve o moderada, la exposición al sacubitrilo fue 1,5 y 3,4 veces mayor, la exposición al sacubitrilato fue 1,5 y 1,9 veces mayor, y la exposición al valsartán fue 1,2 y 2,1 veces mayor, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis cuando se administre Entresto a pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), incluidos los aquejados de trastornos biliares obstructivos. En pacientes adultos con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se recomienda administrar la mitad de la dosis inicial. No se ha estudiado la administración de Entresto a pacientes con disfunción hepática severa, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

## 12 Estudios clínicos

La administración en los ensayos clínicos se basó en la cantidad total de ambos componentes de Entresto; es decir, 24/26, 49/51 y 97/103 mg correspondían a 50, 100 y 200 mg, respectivamente.

### PARADIGM-HF

El ensayo PARADIGM-HF fue un estudio multinacional, aleatorizado y con doble enmascaramiento, llevado a cabo en 8442 pacientes en los que se comparó Entresto con el enalapril, ambos administrados a pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica de clase II-IV de la NYHA y disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]  $\leq 40\%$ ), además de otro tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La variable principal de valoración se componía de la muerte por causas cardiovasculares (CV) y la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Antes de participar en el estudio, los pacientes estaban correctamente tratados con un tratamiento de referencia que comprendía IECA o ARA (>99%), betabloqueantes (94%), antagonistas de los mineralocorticoides (58%) y diuréticos (83%). La mediana de la duración del seguimiento fue de 27 meses, y había pacientes que llevaban hasta 4,3 años en tratamiento.

Los pacientes debían suspender definitivamente el tratamiento con IECA o ARA e ingresar en un período secuencial de preinclusión con enmascaramiento simple durante el cual recibieron un tratamiento con 10 mg de enalapril dos veces al día, seguido de un tratamiento con 100 mg de Entresto dos veces al día, dosis que luego se aumentó a 200 mg dos veces al día. Los pacientes pasaron seguidamente al período de doble enmascaramiento, en el que fueron asignados aleatoriamente a recibir 200 mg de Entresto o 10 mg de enalapril dos veces al día (Entresto [ $n = 4209$ ]; enalapril [ $n = 4233$ ]).

La mediana de edad de la población estudiada era de 64 años, y el 19% de los pacientes tenían 75 años o más. En el momento de la aleatorización, el 70% de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca de clase II de la NYHA, y en el 25% esta era de clase III-IV.

Al final del estudio, el 76% de los pacientes del grupo de Entresto seguían recibiendo la dosis prevista de 200 mg dos veces al día (dosis diaria media de 375 mg). En el grupo del enalapril, el 75% de los pacientes seguían recibiendo la dosis prevista de 10 mg dos veces al día al final del estudio (dosis diaria media de 18,9 mg).

Entresto demostró una superioridad clínica y estadísticamente significativa respecto al enalapril, ya que, comparado con este, redujo el riesgo de muerte por causas CV o de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un 20% (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*; HR]: 0,80; IC del 95% [0,73; 0,87],  $p = 0,0000002$  en la prueba unilateral). Este efecto se observó pronto y se mantuvo durante todo el ensayo. La reducción del riesgo absoluto fue del 4,69%. Se observó una reducción estadísticamente significativa de las muertes por causas CV y de las primeras hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (muerte por causas CV, reducción relativa del riesgo [RRR]: 20%, HR: 0,80; IC del 95% [0,71; 0,89],  $p = 0,00004$  en la prueba unilateral, y hospitalización por insuficiencia cardíaca, RRR: 21%; HR: 0,79; IC del 95% [0,71; 0,89],  $p = 0,00004$  en la prueba unilateral); véanse la Tabla 12-1 y la Figura 12-1. La muerte súbita representó el 45% de las muertes por causas CV y se redujo un 20% en los pacientes tratados



con Entresto en comparación con los que recibieron enalapril (HR: 0,80,  $p = 0,0082$ ). El fallo de la bomba representó el 26% de las muertes por causas CV y se redujo un 21% en los pacientes tratados con Entresto en comparación con los que recibieron enalapril (HR: 0,79,  $p = 0,0338$ ).

Esta reducción del riesgo se observó sistemáticamente en subgrupos tales como los establecidos por edad, sexo biológico, raza, ubicación geográfica, clase de la NYHA, fracción de eyección, función renal, antecedentes de diabetes o de hipertensión arterial, fracaso de un tratamiento anterior de la insuficiencia cardíaca, y fibrilación auricular.

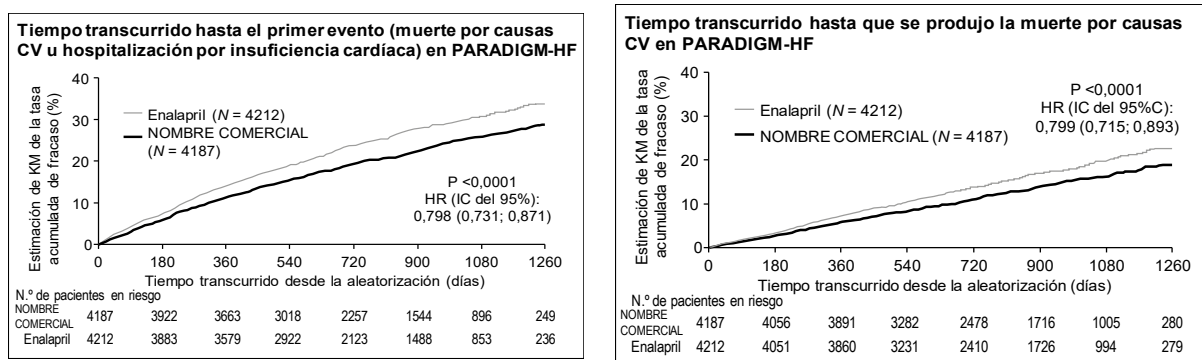
Entresto también redujo la mortalidad por cualquier causa de forma significativa, en un 16%, en comparación con el enalapril (RRR: 16%, HR: 0,84; IC del 95% [0,76; 0,93],  $p = 0,0005$  en la prueba unilateral) (Tabla 12-1). La reducción del riesgo absoluto fue del 2,84%.

**Tabla 12-1 Efecto del tratamiento en la variable principal de valoración (compuesta), sus componentes y la mortalidad por cualquier causa - PARADIGM-HF**

	<b>Entresto N = 4187<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Enalapril N = 4212<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%)</b>	<b>Reducción del riesgo relativo</b>	<b>Valor de p<sup>***</sup></b>
Variable principal (compuesta) de valoración: muerte por causas CV y hospitalización por insuficiencia cardíaca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20%	0,000002
<b>Componentes individuales de la variable principal (compuesta) de valoración</b>					
Muerte por causas CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20%	0,00004
Primera hospitalización por insuficiencia cardíaca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,00004
<b>Variable de valoración secundaria</b>					
Mortalidad por cualquier causa	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005
* La variable de valoración principal se definió como el tiempo transcurrido hasta el primer evento. ** La muerte por causas CV comprende todos los pacientes que fallecieron hasta la fecha de cierre de la base de datos, con independencia de que hubiera hospitalizaciones anteriores. *** Valor de p en la prueba unilateral. # Población completa de análisis.					

La curva de Kaplan-Meier de la figura que aparece a continuación (izquierda) muestra el tiempo transcurrido hasta que se produjo el primer evento de los considerados en la variable principal (compuesta) de valoración; esto es, la muerte por causas CV o la hospitalización por insuficiencia cardíaca. El efecto terapéutico de Entresto se manifestó pronto y se mantuvo a lo largo de todo el estudio. La curva de Kaplan-Meier de la figura que aparece a continuación (derecha) muestra el tiempo transcurrido hasta que se produjo la muerte por causas CV.

**Figura 12-1 Curvas de Kaplan-Meier para la variable principal de valoración (compuesta) y su componente de muerte por causas CV - PARADIGM-HF**



En conjunto, se produjeron menos hospitalizaciones por cualquier causa entre los pacientes tratados con Entresto que entre los que recibieron enalapril, lo que incluye una reducción relativa del riesgo del 12% en el caso de la primera hospitalización (HR: 0,88 [IC del 95%: 0,82; 0,94],  $p < 0,001$ ), y una reducción relativa de la tasa del 16% en el número total de hospitalizaciones (razón de tasas [RT]: 0,84 [IC del 95%: 0,78; 0,91],  $p < 0,001$ ).

Según la evaluación basada en el cuestionario de Kansas City para la autoevaluación de la calidad de vida en las miocardiopatías (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ*), con Entresto se obtuvo una puntuación clínica global significativamente mejor en los ámbitos relacionados con los síntomas de insuficiencia cardíaca y las limitaciones físicas. La proporción de pacientes en los que la clase funcional de la NYHA mejoró entre el inicio y el mes 8 fue mayor en el grupo de Entresto (16%) que en el del enalapril (14%), y la proporción de pacientes en los que la clase funcional de la NYHA empeoró fue menor (10% y 13%, respectivamente).

## PARAGON-HF

El ensayo PARAGON-HF fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento en el que se comparó Entresto con el valsartán en 4796 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca sintomática con fracción de eyección conservada (FEVI  $\geq 45\%$ ) y cardiopatía estructural [ya sea hipertrofia auricular izquierda (HAI) o hipertrofia ventricular izquierda (HVI)]. En la selección, se excluyeron los pacientes con una presión arterial sistólica  $< 110$  mmHg y los pacientes con cualquier FEVI ecocardiográfica previa  $< 40\%$ .

La variable principal de valoración de PARAGON-HF fue la combinación de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca totales (primera y recurrentes) y muerte por causas CV. Tras suspender el tratamiento previo con un IECA o un ARA, los pacientes pasaron a un período de preinclusión secuencial con enmascaramiento único, durante el cual recibieron 80 mg de valsartán dos veces al día, seguido de 100 mg de Entresto dos veces al día. Los pacientes que habían recibido dosis bajas previas de IECA o ARA comenzaron el período de preinclusión recibiendo 40 mg de valsartán dos veces al día durante una o dos semanas. Los pacientes que completaron con éxito el período de preinclusión secuencial fueron aleatorizados para recibir 200 mg de Entresto ( $N = 2419$ ) dos veces al día o 160 mg de valsartán ( $N = 2403$ ) dos veces al

día. La mediana de la duración del seguimiento fue de 35 meses, y había pacientes que llevaban hasta 4,7 años en tratamiento.

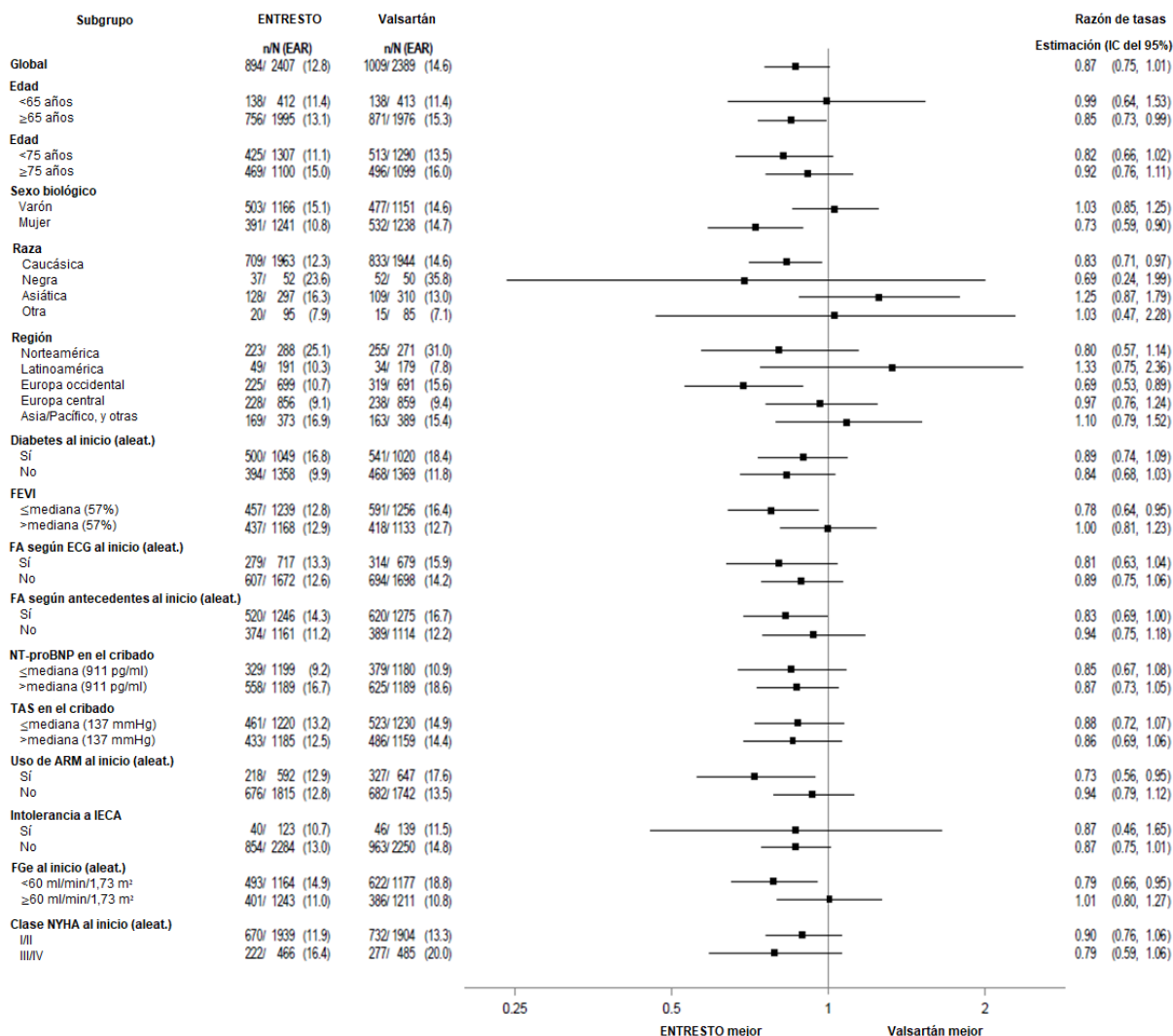
La edad media de la población estudiada era de 73 años y el 52% eran mujeres. En el momento de la aleatorización, el 77% de los pacientes eran de clase II de la NYHA, el 19% eran de clase III de la NYHA y el 0,4% eran de clase IV de la NYHA. La mediana de la FEVI fue del 57%. La causa subyacente de insuficiencia cardíaca fue de etiología isquémica en el 36% de los pacientes. Además, el 96% tenía antecedentes de hipertensión, el 23% tenía antecedentes de infarto de miocardio, el 46% tenía una FGe  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y el 43% tenía diabetes *mellitus*. La mayoría de los pacientes tomaban betabloqueantes (80%) y diuréticos (95%).

En el estudio PARAGON-HF, Entresto redujo en un 13% la tasa de la variable principal de valoración (compuesta) de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca totales (primera y recurrentes) y muerte por causas CV, según un análisis realizado con un modelo de tasas proporcionales, en comparación con el valsartán (RT 0,87; IC del 95% [0,75; 1,01],  $p = 0,059$ ). El efecto del tratamiento se debió principalmente a la reducción del 15% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca totales en los pacientes aleatorizados a Entresto (RT 0,85; IC del 95% [0,72; 1,00]).

Entresto redujo en un 14% la tasa de la variable principal de valoración (compuesta) de empeoramiento total de la insuficiencia cardíaca (hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y visitas urgentes por insuficiencia cardíaca) y muerte por causas CV (RT 0,86; IC del 95% [0,75; 0,99]).

Se examinó una amplia gama de factores demográficos, características nosológicas iniciales y medicamentos coadministrados iniciales para determinar su influencia en los desenlaces (Figura 12-2).

**Figura 12-2 Variable principal de valoración (compuesta) de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca totales y muerte por causas CV: análisis por subgrupos - PARAGON-HF**



Nota: La figura anterior presenta efectos en diversos subgrupos, todos ellos características iniciales. Los límites de confianza del 95% que se muestran no tienen en cuenta el número de comparaciones realizadas y pueden no reflejar el efecto de un factor particular después de ajustar por todos los demás factores.

En un análisis de la relación entre la FEVI y el desenlace en los estudios PARADIGM-HF y PARAGON-HF, los pacientes con FEVI por debajo del valor normal (hasta aproximadamente el 60%) tratados con Entresto presentaron una mayor reducción del riesgo (Tabla 12-2, Figuras 12-3 y 12-4). La FEVI es una medida variable que puede cambiar con el tiempo y el intervalo de normalidad difiere según las características del paciente y el método de evaluación; el criterio clínico debe guiar la decisión sobre a quién tratar. En ambos estudios, el efecto del tratamiento con Entresto se manifestó de forma temprana y se mantuvo durante todo el período de los ensayos (Figuras 12-1 y 12-3).

**Tabla 12-2 Efecto del tratamiento en las variables de valoración compuestas (principal y ampliada) y en los componentes para una FEVI ≤60% - PARAGON-HF**

	Entresto N = 1688		Valsartán N = 1683		Tamaño del efecto (IC del 95%)
<b>Criterios de eficacia</b>	<i>n</i>	Tasa de eventos <sup>a</sup>	<i>n</i>	Tasa de eventos <sup>a</sup>	
Variable de valoración (compuesta) de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca totales (primera y recurrentes) y muerte por causas CV	619	12,7	761	15,9	RT = 0,79 (0,67; 0,94)
Variable de valoración (compuesta) del total de empeoramientos de la insuficiencia cardíaca <sup>b</sup> y muerte por causas CV	653	13,3	798	16,7	RT = 0,80 (0,67; 0,94)
<b>Componentes individuales de las variables de valoración compuestas</b>					
Total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	469	9,6	594	12,4	RT = 0,76 (0,62; 0,92)
Muerte por causas CV	150	3,1	167	3,5	HR = 0,88 (0,71; 1,10)
Total de empeoramientos de la insuficiencia cardíaca <sup>b</sup>	503	10,3	631	13,2	RT = 0,75 (0,62; 0,91)
<b>Variables de valoración secundarias</b>	<b><i>n/N</i></b>	<b>Variación desde el inicio (EE)</b>	<b><i>n/N</i></b>	<b>Variación desde el inicio (EE)</b>	<b>Diferencia entre tratamientos (IC del 95%)</b>
Cambio en la puntuación clínica global del KCCQ a los 8 meses	1578/1677	-1,67 (0,42)	1571/1671	-2,71 (0,42)	MMC = 1,03 (-0,13; 2,20)
	<b><i>n/N</i></b>	<b>Tasa de eventos</b>	<b><i>n/N</i></b>	<b>Tasa de eventos</b>	<b>Diferencia entre tratamientos (IC del 95%)</b>
Variación favorable de la clase de la NYHA a los 8 meses	1481/1625	No aplicable	1452/1618	No aplicable	OR = 1,42 (1,08; 1,88) <sup>c</sup>
Variable de valoración compuesta renal <sup>d</sup>	22/1688	0,45	47/1683	0,99	HR = 0,45 (0,27; 0,75)
Muerte por cualquier causa	256/1688	5,23	267/1683	5,57	HR = 0,94 (0,79; 1,11)

Abreviaciones: RT = razón de tasas; HR = cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); OR = cociente de posibilidades (*odds ratio*); EE = error estándar.

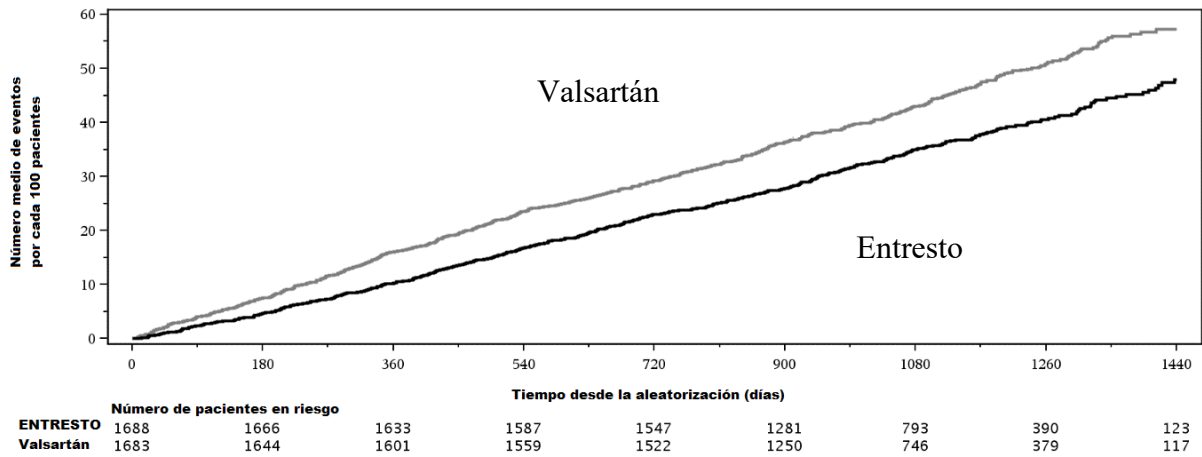
<sup>a</sup> Tasa de eventos por 100 años-paciente.

<sup>b</sup> La combinación de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca incluía el total de las visitas de urgencias y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (primera y recurrentes). Una visita de urgencias por insuficiencia cardíaca se definió como una valoración urgente, no planificada, realizada por un médico, p. ej., en un servicio de urgencias, que precisó tratamiento intravenoso.

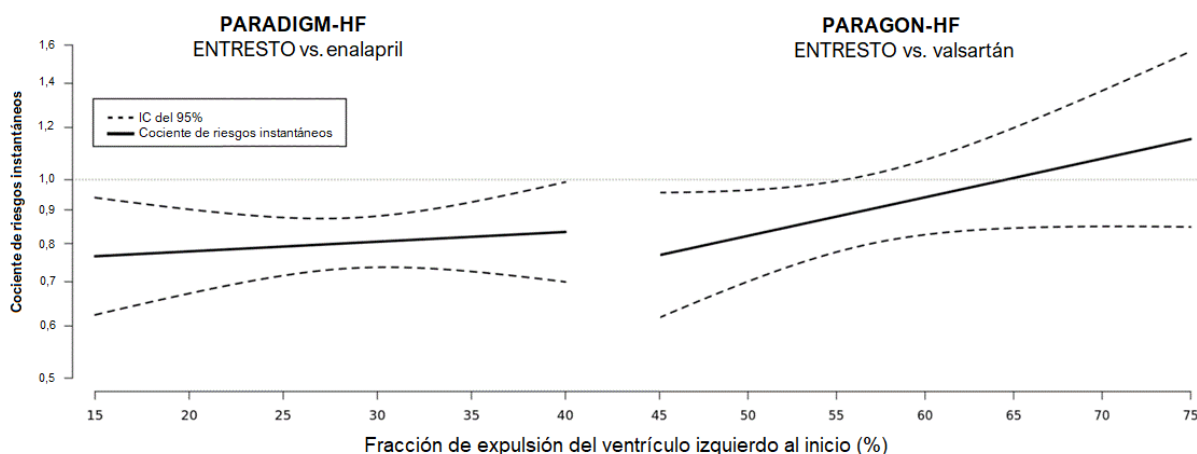
<sup>c</sup> El cociente de posibilidades de la variación de la clase de la NYHA representa la oportunidad relativa común basada en el modelo de mejora y no empeoramiento, con una OR >1 que refleja cambios favorables en el grupo de Entresto.

<sup>d</sup> Definida como muerte por causas renales, insuficiencia renal terminal o disminución  $\geq 50\%$  de la FGe con respecto al inicio.

**Figura 12-3** Número medio de eventos a lo largo del tiempo para la variable principal de valoración (compuesta) de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca totales y muerte por causas CV en pacientes con FEVI  $\leq 60\%$  - PARAGON-HF



**Figura 12-4 Efecto del tratamiento para la variable de valoración (compuesta) del tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas CV según la FEVI en PARADIGM-HF y PARAGON-HF**



## TITRATION

TITRATION fue un ensayo de 12 semanas de duración en el que se estudiaron la seguridad y la tolerabilidad en 538 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) y disfunción sistólica (FEVI  $\leq 35\%$ ) que no habían sido tratados anteriormente con IECA ni con ARA o estaban recibiendo estos fármacos en diversas dosis antes de ingresar en el estudio. Los pacientes empezaron tomando 50 mg de Entresto dos veces al día, pasaron luego a recibir 100 mg dos veces al día y por último recibieron la dosis prevista de 200 mg dos veces al día, todo ello según un régimen terapéutico de 3 o de 6 semanas.

En conjunto, el 76% de los pacientes llegaron a recibir la dosis prevista de 200 mg de Entresto dos veces al día y la mantuvieron durante 12 semanas sin ninguna interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis. Entre los pacientes que nunca habían sido tratados con IECA o ARA o habían recibido dosis bajas de estos fármacos (equivalentes a  $<10$  mg/d de enalapril), la proporción de ellos que llegaron a recibir y mantener la dosis de 200 mg de Entresto fue mayor en el grupo en el que se aumentó la dosis a lo largo de 6 semanas que en el grupo en el que dicho aumento se hizo en 3 semanas.

## PARAMOUNT

PARAMOUNT fue un ensayo aleatorizado y con doble enmascaramiento, llevado a cabo en pacientes con FEVI  $\geq 45\%$ , en el que se comparó la administración de 200 mg de Entresto ( $n = 149$ ) con la de 160 mg de valsartán ( $n = 152$ ) dos veces al día; se demostró una mayor reducción de la concentración de NT-proBNP entre el inicio y la semana 12, y la diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,0050$ ). La reducción de la NT-proBNP con respecto al inicio fue similar en las semanas 12 y 36 en los pacientes tratados con Entresto, mientras que la NT-proBNP disminuyó de la semana 12 a la 36 en los pacientes que recibieron valsartán. En la semana 36 se observaron reducciones significativas del tamaño de la aurícula izquierda, tanto del índice de volumen auricular izquierdo ( $p = 0,0069$ ) como de la dimensión de la aurícula

izquierda ( $p = 0,0337$ ). En la semana 36 se observó una mejoría estadísticamente significativa de la insuficiencia cardíaca expresada como clase de la NYHA ( $p = 0,0488$ ).

## 13 Datos sobre toxicidad preclínica

Los estudios toxicológicos preclínicos llevados a cabo con Entresto comprendieron la evaluación de la seguridad farmacológica, la toxicidad de dosis repetidas, la genotoxicidad, la carcinogenicidad 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 de la  $AT_1$ .

### Carcinogenicidad, mutagenia y genotoxicidad

En los estudios de carcinogenicidad llevados a cabo en ratones y ratas que recibieron sacubitrilo y valsartán no se hallaron indicios de que Entresto tuviera potencial carcinógeno alguno. En términos de  $mg/m^2$ , las dosis de sacubitrilo estudiadas (dosis altas de 1200 y 400  $mg/kg/d$  en ratones y ratas, respectivamente) eran unas 29 y 19 veces más altas, respectivamente, que la DHMR. En términos de  $mg/m^2$ , las dosis de valsartán estudiadas (dosis altas de 160 y 200  $mg/kg/d$  en ratones y ratas, respectivamente) eran unas 4 y 10 veces más altas, respectivamente, que la DHMR.

Los estudios de mutagenia y clastogenicidad llevados a cabo con Entresto, sacubitrilo y valsartán no pusieron de manifiesto efectos ni a escala génica ni cromosómica.

### Fecundidad, función reproductora y desarrollo

Véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

### Otros resultados preclínicos

Se evaluaron los efectos de Entresto sobre las concentraciones de  $A\beta$  en el LCR y el tejido cerebral de macacos de Java jóvenes (2-4 años) que recibieron el medicamento en dosis de 50  $mg/kg/d$  durante 2 semanas. En este estudio se observó que Entresto ejercía un efecto farmacodinámico sobre la depuración del  $A\beta$  del LCR del macaco de Java, 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 líquido cefalorraquídeo (véase el apartado 11 Farmacología clínica). Además, en un estudio toxicológico llevado a cabo en macacos de Java que recibieron Entresto en dosis de 300  $mg/kg/d$  durante 39 semanas no se produjo acumulación cerebral de  $A\beta$ .

## 14 Información farmacéutica

### Incompatibilidades

No corresponde.



### **Precauciones especiales de conservación**

Requisitos de conservación: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Entresto debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

### **Instrucciones de uso y manipulación**

No corresponde.

Tracking number: N/A (13 de julio de 2023)

Importado por Novartis Chile S.A.  
Rosario Norte 615, piso 8, Las Condes, Santiago, Chile