

Entresto®

Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antagonistas del receptor de la angiotensina II, otras combinaciones.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos.

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

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

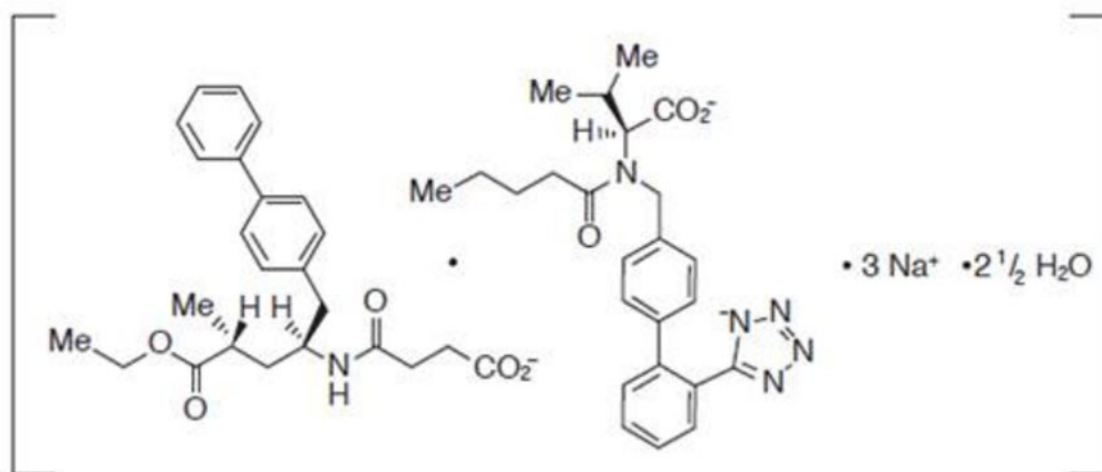
200 mg: Comprimidos recubiertos, biconvexos, ovalados, no ranurados, de color rosa claro y con bordes biselados, que llevan impresa en relieve hundido la marca «NVR» en un lado y la marca «L11» en el otro.

Puede que algunas dosis no estén disponibles en todos los países.

Sustancias activas

Sacubitrilo valsartán, o la denominación local de la sustancia activa, según proceda.

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.

Cada comprimido recubierto contiene sacubitrilo valsartán sódico hidratado 56.551 mg, equivalente a 50 mg de sacubitril valsartán (24.3 mg de sacubitril / 25.7 mg de valsartán).

Cada comprimido recubierto contiene sacubitrilo valsartán sódico hidratado 113.103 mg, equivalente a 100 mg de sacubitril valsartán (48.6 mg de sacubitril / 51.4 mg de valsartán).

Cada comprimido recubierto contiene sacubitrilo valsartán sódico hidratado 226.206 mg, equivalente a 200 mg de sacubitril valsartán (97.2 mg de sacubitril / 102.8 mg de valsartán).

Excipientes

Celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, crospovidona, estearato de magnesio (de origen vegetal), talco y dióxido de silicio coloidal.

Excipientes del recubrimiento:

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

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

INDICACIONES

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

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 de los receptores de la angiotensina II (ARA), y debe considerarse en el caso de los pacientes que hayan tomado anteriormente dosis bajas de estos fármacos (véase el apartado 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.

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 CONTRAINDICACIONES).

Dado que Entresto actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e 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.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción renal severa ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Se recomienda proceder con precaución al utilizar Entresto en esta población, ya que la información disponible es escasa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Una vez iniciado el tratamiento, la dosis se debe aumentar siguiendo el ajuste posológico recomendado cada 2-4 semanas.

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve ($\text{FGe} = 60\text{-}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o moderada ($\text{FGe} = 30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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). Una vez iniciado el tratamiento, la dosis se debe aumentar siguiendo el ajuste posológico recomendado cada 2-4 semanas.

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 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 necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Para administración por vía oral. Entresto puede administrarse con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa (sacubitrilo o valsartán) o a cualquiera de los excipientes.
- Coadministración con un IECA (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e 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 o en pacientes con disfunción renal moderada a severa ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).
- Embarazo (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

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 CONTRAINDICACIONES, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).
- Se debe proceder con cautela cuando se coadministre Entresto con inhibidores directos de la renina como el aliskireno (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES). La combinación de Entresto con aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes de tipo 2 o en pacientes con disfunción renal moderada a severa ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).
- Dado que Entresto actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Hipotensión arterial

Entresto reduce la presión arterial y puede causar hipotensión sintomática. No se han estudiado pacientes con presión arterial sistólica $< 100 \text{ mmHg}$ en el momento del inicio de Entresto. No se recomienda el uso de Entresto en estos pacientes. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, como los pacientes con depleción de volumen y/o sal (p. ej., aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), tienen un mayor riesgo de hipotensión cuando se tratan

con Entresto. En el período doble ciego de PARADIGM-HF, el 18% de los pacientes tratados con Entresto y el 12% de los pacientes tratados con enalapril informaron hipotensión como evento adverso, y la hipotensión se informó como un evento adverso grave en aproximadamente el 1,5% de los pacientes en ambos tratamientos.

Si se produce hipotensión, se debe considerar el ajuste de la dosis de diuréticos, fármacos antihipertensivos concomitantes y/o Entresto, junto con el tratamiento de cualquier causa subyacente, por ejemplo, hipovolemia. Generalmente no es necesaria la interrupción permanente de Entresto. La depleción de sodio y/o volumen siempre debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con Entresto.

Disfunción hepática

La experiencia clínica es limitada en pacientes con disfunción hepática moderada (clasificación Child-Pugh B) o con valores AST/ALT más de dos veces mayores al límite superior del rango normal. Se recomienda precaución cuando se utilice en estos pacientes. No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática grave (clasificación Child-Pugh C), por lo tanto, no se recomienda el uso de Entresto en estos pacientes.

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 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final y no se recomienda el uso de Entresto.

En pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina angiotensina, por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva más grave, el tratamiento con IECA y ARAII se ha asociado con oliguria, azotemia progresiva y, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda y muerte. Controle de cerca la creatinina sérica y reduzca o interrumpa Entresto en pacientes que desarrollen una disminución clínicamente significativa en la función renal. El uso de Entresto debe incluir una evaluación adecuada de la función renal, antes del inicio del tratamiento y luego durante el tratamiento, según corresponda.

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 las concentraciones 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 las concentraciones séricas 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 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Pacientes con potasio sérico > a 5,2 mmol/L antes del inicio del tratamiento con Entresto no han sido estudiados.

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, o en pacientes con angioedema hereditario (véase el apartado 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 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.

Pacientes con clasificación funcional NYHA IV

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con Entresto en pacientes con clasificación funcional NYHA IV debido a la limitada experiencia clínica en esta población.

Péptido natriurético de tipo B (BNP)

Mientras que el BNP es un sustrato de neprilisina, el NT-proBNP no lo es. Debido a la acción del sacubitril, se esperaría que el uso de Entresto aumentara los niveles de BNP, sin tener un efecto directo sobre el NT-proBNP. Por lo tanto, sólo el NT-proBNP, y no el BNP, puede ser un biomarcador adecuado para el seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Entresto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Al conducir vehículos o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o fatiga.

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 expulsión 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 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			
Hiperpotasemia	11,61	14,00	Muy frecuente
Hipopotasemia	3,31	2,53	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
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
Trastornos del oído y el laberinto			
Vértigo	1,45	1,40	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión arterial	17,61	11,97	Muy 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 y alteraciones en el lugar de administración			
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 expulsión 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 expulsión 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 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) de comunicaciones espontáneas y casos publicados

Trastornos del sistema inmunitario
Hipersensibilidad (incluidos erupción, prurito y anafilaxia)

Hallazgos hematológicos y de bioquímica clínica anormales

Hemoglobina y hematocrito

En el período de tratamiento con doble enmascaramiento se observaron disminuciones de la hemoglobina de más del 20% en el 5% de los pacientes tratados con Entresto, en comparación con el 6% en los pacientes tratados con enalapril.

Nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina

En el período de tratamiento con doble enmascaramiento se observaron aumentos del BUN y la creatinina de más del 50% en el 37% y el 14%, respectivamente, en los pacientes tratados con Entresto, en comparación con el 41% y el 16% en los pacientes tratados con enalapril. En el período de preinscripción se observaron aumentos de la creatinina sérica de más del 50% en el 2,2% de los pacientes con Entresto y en el 1,4% de los pacientes con enalapril.

Potasio en suero

De los pacientes tratados con Entresto o enalapril en el período de doble enmascaramiento, aproximadamente el 16% presentó aumentos del potasio superiores a 5,5 mmol/l. Se observaron aumentos del potasio en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Entresto y enalapril en las fases de inscripción de PARADIGM-HF.

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 CONTRAINDICACIONES y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Aliskireno: Está contraindicada la coadministración de Entresto y aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). El uso concomitante de Entresto con aliskireno está contraindicado en pacientes con disfunción renal ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (véase el apartado 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 (véanse los apartados 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 $\text{C}_{\text{máx}}$ de la atorvastatina y sus metabolitos, y el AUC es hasta 1,3 veces mayor.

Se debe proceder con cautela cuando se coadministran 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: La administración junto con diuréticos ahorradores de potasio (ej.: triamtereno, amilorida), antagonistas de los mineralocorticoides (ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal común (de mesa) 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 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 las concentraciones séricas de litio y manifestaciones de toxicidad durante la coadministración 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 (sacubitrilat) y el 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 al sacubitrilat 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.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

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 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.

No se recomienda el uso de ninguna formulación farmacológica que contenga un bloqueador de receptor de angiotensina II durante el embarazo. Se sabe que el uso de un bloqueador de receptor de angiotensina II durante el segundo o tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Ha habido informes de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del recién nacido, cuando mujeres embarazadas han tomado valsartán sin darse cuenta.

Los lactantes con antecedentes de exposición intraútero a un bloqueador del receptor AT1 de angiotensina II deben ser observados de cerca para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Si se produce oliguria, se debe prestar atención al mantenimiento de la presión arterial y la perfusión renal. Puede ser necesaria una exanguinotransfusión como medio para revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal deteriorada; sin embargo, la experiencia limitada con esos procedimientos no se ha asociado con un beneficio clínico significativo. Valsartán no se elimina del plasma mediante diálisis.

Datos en animales

El tratamiento con Entresto durante la organogénesis produjo un aumento de la letalidad embrionofetal en ratas que recibieron dosis ≥ 100 mg/kg/d ($\leq 0,72$ veces la dosis humana máxima recomendada [DHMR] según el AUC) y en conejos que recibieron dosis ≥ 10 mg/kg/d (2 veces y 0,03 veces la DHMR según el AUC del valsartán y del sacubitrilat, 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/d. 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 prenatal y posnatal llevados a cabo en ratas que recibieron sacubitrilo en dosis de hasta 750 mg/kg/d (2,2 veces la DHMR según el AUC) y valsartán en dosis de hasta 600 mg/kg/d (0,86 veces la DHMR según 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.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Datos insuficientes muestran que el sacubitrilo y el sacubitrilato, un metabolito del sacubitrilo, se transfieren a la leche materna humana (véase el subapartado «Datos»).. 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.

Datos

En un estudio clínico publicado sobre lactancia con cinco participantes se demostró que el sacubitrilo y el sacubitrilato están presentes en la leche materna humana. La dosis relativa estimada en lactantes es del 0,01% en el caso del sacubitrilo y del 0,46% en el del sacubitrilato en estado de equilibrio, cuando se administra una dosis de sacubitrilo/valsartán de 24 mg/26 mg dos veces al día. En el estudio se notificaron niveles incuantificables (por debajo del límite de cuantificación) de valsartán en la leche materna humana.

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 mostró efectos ni sobre la fecundidad ni sobre el desarrollo embrionario temprano de ratas que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg/d ($\leq 1,0$ veces y $\leq 0,18$ veces la DHMR según el AUC del valsartán y el sacubitrilat, respectivamente).

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 (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.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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 sacubitrilat, que es el metabolito activo del profármaco sacubitrilo, y antagonizar simultáneamente el receptor de la angiotensina II de tipo 1 (AT1) 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 sacubitrilat, 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 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 antihipertroóficos 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 AT1, 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 de 7 días de duración comparativo con valsartán y llevado a cabo en pacientes que padecían de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER), 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 cerebral de tipo B (NT-proBNP) en comparación con el valsartán. En un estudio de 21 días de duración llevado a cabo en pacientes con ICFER, 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 iniciales. Asimismo, Entresto bloqueó el receptor de la 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 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 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 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 β ($A\beta$) 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 DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral, Entresto se disocia en sacubitrilo, que es metabolizado a sacubitrilat, 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 del 60% como mínimo 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.

La administración de Entresto dos veces al día permite alcanzar las concentraciones en el estado de equilibrio de sacubitrilo, sacubitrilat y valsartán en 3 días. En el estado de equilibrio no se observa una acumulación significativa de sacubitrilo o valsartán, pero la concentración del sacubitrilat se multiplica por 1,6. La administración de Entresto con alimentos no tiene efectos clínicamente significativos sobre la exposición sistémica al sacubitrilo, al sacubitrilat 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 las concentraciones plasmáticas y las del LCR, el sacubitrilat atraviesa la barrera hematoencefálica en muy escaso grado (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 sacubitrilat, 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 sacubitrilat) 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 sacubitrilat) y el 86% del valsartán y sus metabolitos se excretan en las heces.

El sacubitrilo, el sacubitrilat y el valsartán se eliminan del plasma con una semivida (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 sacubitrilat 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 sacubitrilat 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, sacubitrilat y valsartán) es similar en uno y otro sexo.

Raza o etnia

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

Disfunción renal

Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica al sacubitrilat, pero no al valsartán. En pacientes 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 sacubitrilat era hasta 2 veces mayor. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), el AUC del sacubitrilat 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 sacubitrilat 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 con disfunción hepática leve o moderada, la exposición al sacubitrilo fue 1,5 y 3,4 veces mayor, la exposición al sacubitrilat 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 los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día. 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.

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

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 3 y la Figura 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 3). La reducción del riesgo absoluto fue del 2,84%.

Tabla 3 Efecto del tratamiento en la variable principal de valoración (compuesta), sus componentes y la mortalidad por cualquier causa- PARADIGM-HF

	Entresto <i>N</i> = 4187 [#] <i>n</i> (%)	Enalapril <i>N</i> = 4212 [#] <i>n</i> (%)	Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%)	Reducción del riesgo relativo	Valor de <i>p</i> ^{***}
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%	0,0000002
Componentes individuales de la variable principal (compuesta) de valoración					
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
Variable de valoración secundaria					
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.

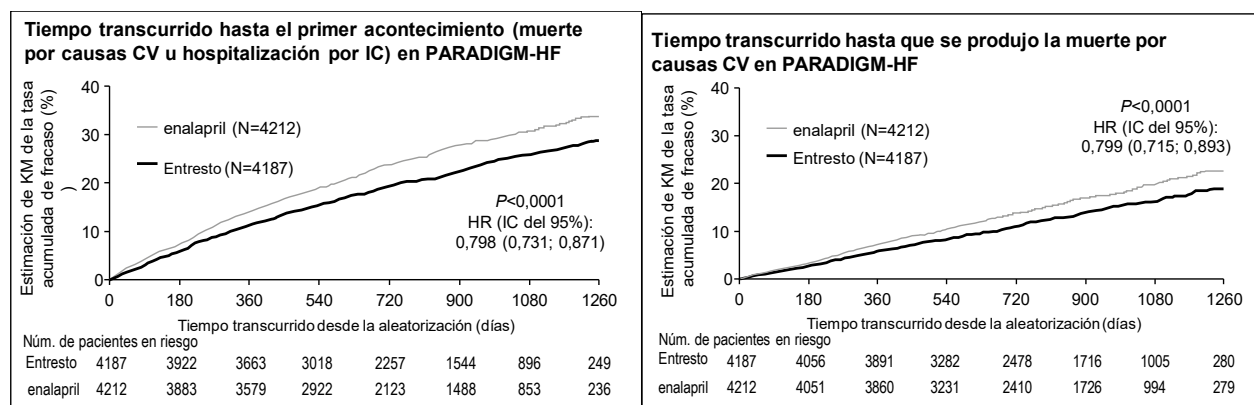
** La muerte por causas CV comprende todos los pacientes que fallecieron hasta la fecha de cierre de la base de datos, con independencia de que hubiera hospitalizaciones anteriores.

*** 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 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 expulsión 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.

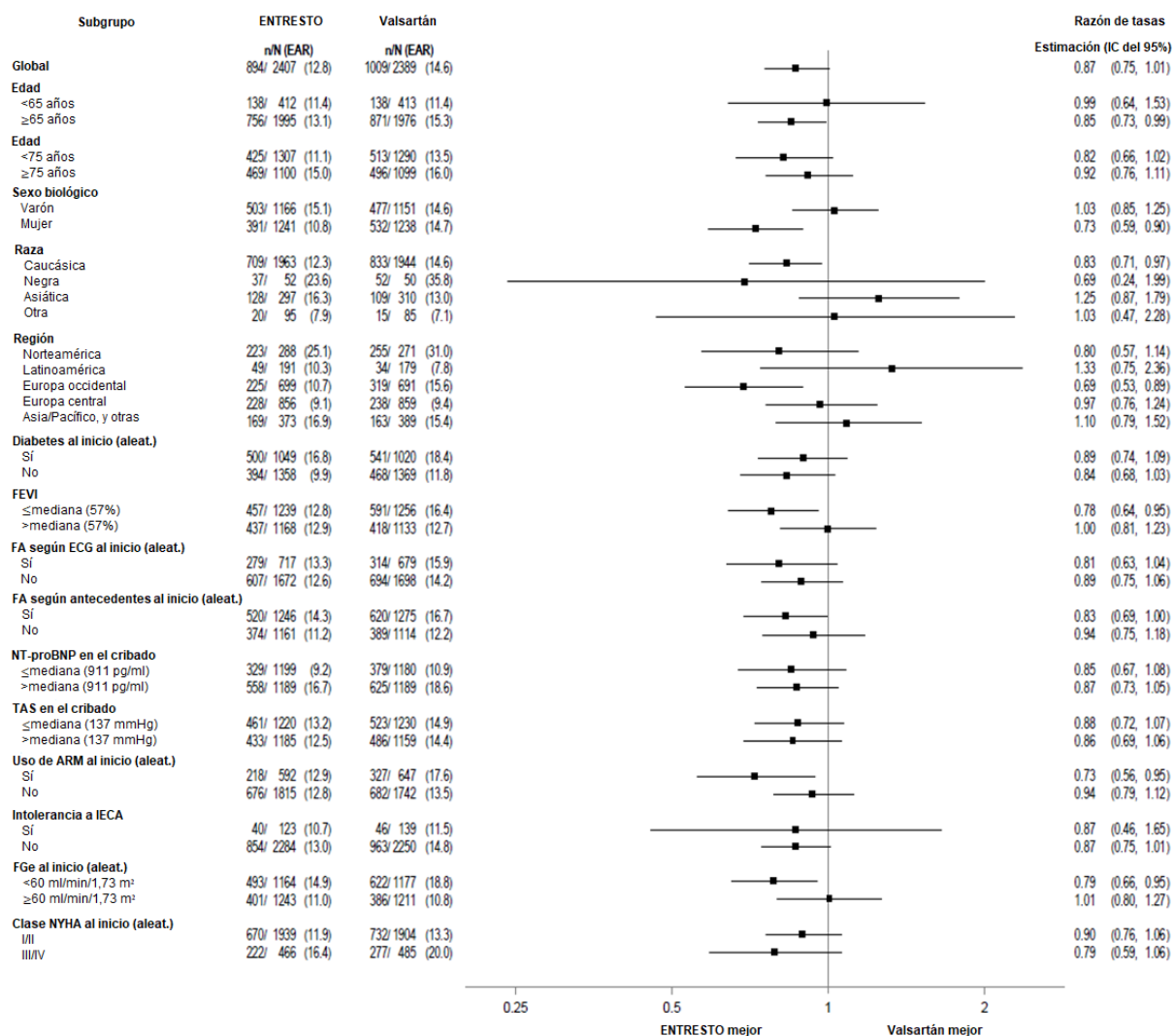
La edad media de la población estudiada era de 73 años y el 52% eran mujeres. En el momento de la aleatorización, el 77% de los pacientes eran de clase II de la NYHA, el 19% eran de clase III de la NYHA y el 0,4% eran de clase IV de la NYHA. La mediana de la FEVI fue del 57%. La causa subyacente de insuficiencia 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 m² 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 resultados (Figura 2).

Figura 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 4, Figuras 3 y 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 1 y 4).

Tabla 4 Efecto del tratamiento en las variables de valoración compuestas (principal y ampliada) y en los componentes para una FEVI $\leq 60\%$ - PARAGON-HF

	Entresto N = 1688		Valsartán N = 1683		Tamaño del efecto (IC del 95%)
Criterios de eficacia	n	Tasa de eventos ^a	n	Tasa de eventos ^a	
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 ^b y muerte por causas CV	653	13,3	798	16,7	RT = 0,80 (0,67; 0,94)
Componentes individuales de las variables de valoración compuestas					
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 ^b	503	10,3	631	13,2	RT = 0,75 (0,62; 0,91)
Variables de valoración secundarias	n/N	Variación desde el inicio (EE)	n/N	Variación desde el inicio (EE)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95%)
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)
	n/N	Tasa de eventos	n/N	Tasa de eventos	Diferencia entre tratamientos (IC del 95%)
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) ^c
Variable de valoración compuesta renal ^d	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.

^a Tasa de eventos por 100 años-paciente.

^b 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.

^c 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.

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

Figura 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**

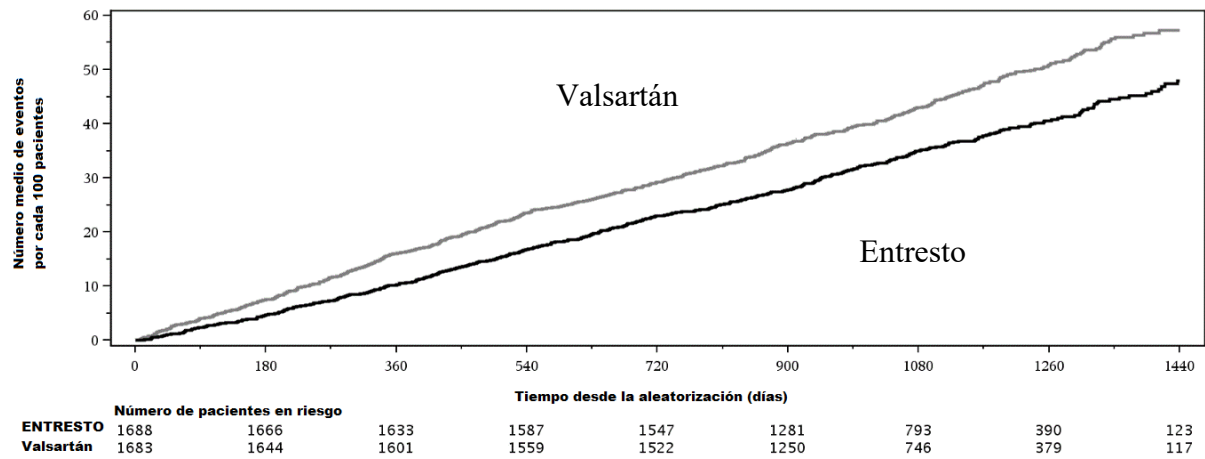
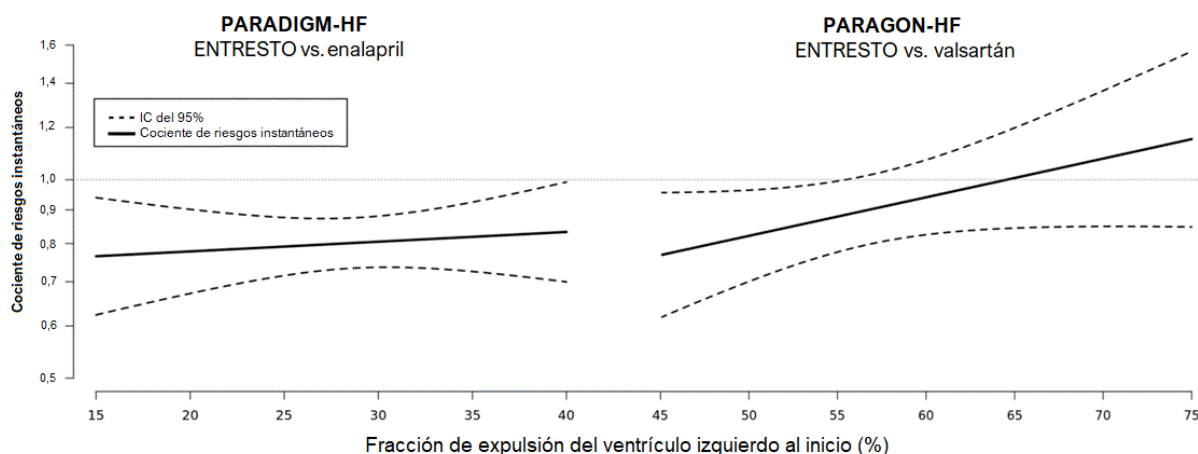


Figura 4 Efecto del tratamiento para la variable de valoración (compuesta) del tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas CV según la FEVI en PARADIGM-HF y PARAGON-HF



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 las concentraciones de NT-proBNP entre el inicio y la semana 12, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,0050$). En los pacientes tratados con Entresto, la reducción de la concentración de NT-proBNP respecto a la inicial fue similar en la semana 12 y la 36, mientras que en los tratados con valsartán dicha concentración descendió entre la semana 12 y la 36. 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 ($p = 0,0488$).

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 AT1.

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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 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.

Toxicidad para la función reproductora Véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

Otros resultados preclínicos

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

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Entresto no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

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

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

No procede.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional: IPL#4-CDSv4.0-20241128

Información publicada en: 12-2024

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza